



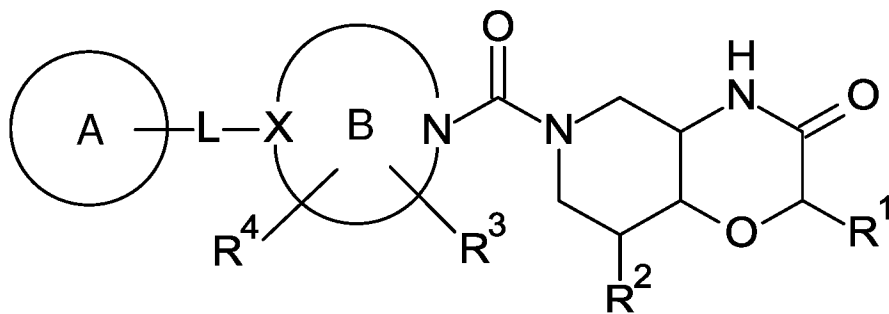
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128505** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)**C07D 498/04** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61K 31/5365** (2006.01)**C07D 519/00**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2021 03201****(22)** Дата подання заявки: **20.11.2019****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **01.08.2024****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **18207725.5****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **22.11.2018****(33)** Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **EP****(41)** Публікація відомостей **11.08.2021, Бюл.№ 32**
про заявку:**(46)** Публікація відомостей **31.07.2024, Бюл.№ 31**
про державну
реєстрацію:**(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/EP2019/081870,**
20.11.2019**(72)** Винахідник(и):**Кун Бернд (CH),**
Гретер Уве (CH),
Хорнспергер Бенуа (CH),
Ріхтер Ханс (CH),
Кролл Карстен (CH),
Грьобке Цбінден Катрін (CH),
О'Хара Фіонн (CH),
Ромбах Дідьє (CH),
Луц Маріус Даніель Рінальдо (CH)**(73)** Володілець (володільці):**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ,**
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland (CH)**(74)** Представник:**Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36****(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
WO 2017/087858 A1, 26.05.2017
EP 3279191 A1, 07.02.2018**(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ****(57)** Реферат:

У цьому винаході запропоновано нові гетероциклічні сполуки, які мають загальну формулу (I):



, (I)

де A, B, L, X, R¹, R², R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, композиції, які містять сполуки, способи отримання сполук та способи застосування сполук.**UA 128505 C2**

Галузь винаходу

Цей винахід стосується органічних сполук, ефективних для терапії або профілактики у ссавця, а особливо інгібіторів моноацилгліцеролліпази (MAGL) для лікування або профілактики нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку, психічних розладів, розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного ушкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривоги, мігрені і/або депресії у ссавця.

Рівень техніки

Ендоканабіноїди (ЕС) являють собою сигнальні ліпіди, що чинять свою біологічну дію шляхом взаємодії з канабіноїдними рецепторами (CBR), CB1 та CB2. Вони модулюють багато фізіологічних процесів, зокрема нейрозапалення, нейродегенерацію та регенерацію тканин (Iannotti, F.A., et al., *Progress in lipid research* 2016, 62, 107-28.). У головному мозку основний ендоканабіноїд, 2-арахідоноілгліцерол (2-AG), виробляється діацилгліцеролліпазами (DAGL) та гідролізується моноацилгліцеролліпазою, MAGL. MAGL гідролізує 85% 2-AG; а решта 15% гідролізується за допомогою ABHD6 та ABDH12 (Nomura, D.K., et al., *Science* 2011, 334, 809.). MAGL експресується усюди в головному мозку й у клітинах головного мозку більшості типів, зокрема нейронах, астроцитах, олігодендроцитах й мікрогліальних клітинах (Chanda, P.K., et al., *Molecular pharmacology* 2010, 78, 996; Viader, A., et al., *Cell reports* 2015, 12, 798.). Гідроліз 2-AG викликає утворення арахідонової кислоти (AA), попередника простагландинів (PG) та лейкотриєнів (LT). Окиснювальний метаболізм AA посилюється у запалених тканинах. Існує два основні ферментні шляхи окиснення арахідонової кислоти, утягнені у запальні процеси, циклооксигеназа, яка продукує PG, й 5-ліпоксигеназа, яка продукує LT. Серед різноманітних циклооксигеназних продуктів, що утворюються при запаленні, PGE2 є одним з найбільш важливих. Ці продукти було виявлено у місцях запалення, наприклад у спинномозковій рідині пацієнтів, що страждають нейродегенеративними розладами, й вважають, що вони дають вклад у запальну відповідь і прогресування захворювання. Миші, в яких відсутня MAGL (Mgll-/-), демонструють значно знижену активність гідролази 2-AG і підвищені рівні 2-AG у нервовій системі, тоді як інші арахідоноіл-вмісні фосфо- й нейтральні ліпідні молекули, зокрема анандамід (AEA), а також інші вільні жирні кислоти, залишаються незмінними. Навпаки, рівні AA та отриманих з AA простагландинів та інших ейкозаноїдів, включаючи простагландин E2 (PGE2), D2 (PGD2), F2 (PGF2) і тромбоксан B2 (TXB2), сильно знижені. Ферменти фосфоліпази A₂ (PLA₂) розглядаються як основне джерело AA, проте в мишей, дефіцитних за cPLA₂, рівні AA в головному мозку не змінюються, що підкріплює ключову роль MAGL у головному мозку для продукування AA та регулювання запального процесу у головному мозку.

Нейрозапалення являє собою загальну характеристику патологічної зміни при захворюванні головного мозку, включаючи, але не обмежуючись ними, нейродегенеративні захворювання (наприклад, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, травматичне пошкодження головного мозку, нейротоксичність, інсульт, епілепсія та психічні розлади, такі як тривога та мігрень). У головному мозку продукування ейкозаноїдів і простагландинів контролює нейрозапальний процес. Прозапальний агент ліпополісахарид (LPS) дає стійке, залежне від часу підвищення ейкозаноїдів у головному мозку, яке помітно послаблюється у мишей Mgll-/- . Лікування LPS також викликає повсюдне підвищення прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1-а (ІЛ-1-а), ІЛ-1b, ІЛ-6, і фактору некрозу пухлини-а (ФНП-а), яке відсутнє у мишей Mgll-/- .

Нейрозапалення характеризується активацією вроджених імунних клітин центральної нервової системи, мікроглії й астроцитів. Повідомлялося, що протизапальні лікарські засоби можуть пригнічувати активацію гліальних клітин і прогресування хвороб, включаючи хворобу Альцгеймера та розсіяний склероз, у доклінічних моделях (Leo A., *Cell Mol Life Sci.* 2007, 64, 1403.). Важливо, що генетичне та/або фармакологічне порушення активності MAGL також блокує LPS-індуковану активацію мікрогліальних клітин у головному мозку (Nomura, D.K., et al., *Science* 2011, 334, 809.).

Додатково у декількох тваринних моделях нейродегенерації, включаючи, проте не обмежуючись ними, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона й розсіяний склероз, показано, що генетичне та/або фармакологічне порушення активності MAGL є захисним. Наприклад, незворотній інгібітор MAGL широко використовується у доклінічних моделях нейрозапалення та нейродегенерації (Long, J.Z., et al., *Nature chemical biology* 2009, 5, 37.). Систематичне введення такого інгібітору відтворює фенотип мишей Mgll-/- у головному мозку, включаючи підвищення рівнів 2-AG, зниження рівнів AA та виробку відповідних ейкозаноїдів, а також запобігання продукуванню цитокінів та активації мікроглії з наступним LPS-індукованим

нейрозапаленням (Nomura, D.K., et al., Science 2011, 334, 809.), загалом підтверджуючи, що MAGL являє собою мішень, на яку можливо вплинути лікарськими засобами.

Паралельно з генетичним та/або фармакологічним порушенням активності MAGL, підвищені ендogenous рівні природного субстрату MAGL у головному мозку, 2-AG. Повідомлялося, що 2-AG демонструє корисну дію на біль з, наприклад, антиноцицептивними ефектами у мишей (Ignatowska-Jankowska B. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2015, 353, 424.) та на психологічні розлади, такі як депресія у моделях хронічного стресу (Zhong P. et al., Neuropsychopharmacology 2014, 39, 1763.).

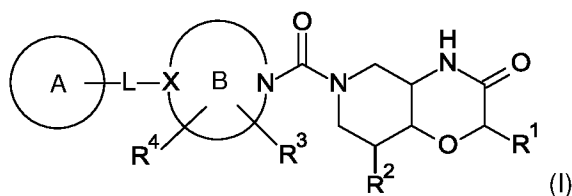
Крім того, олігодендроцити (OL, ОЛ), мієлінізуючі клітини центральної нервової системи, та їхні попередники (OPC) експресують на своїх мембранах канабіноїдний рецептор 2 (CB2). 2-AG являє собою ендogenous ліганд рецепторів CB1 і CB2. Повідомлялося, що як канабіноїди, так і фармакологічне інгібування MAGL ослабляє сприйнятливості OL та OPC до ексайтотоксичних пошкоджень, а тому можуть бути нейрозахисними (Bernal-Chico, A., et al., Glia 2015, 63, 163.). Додатково, фармакологічне інгібування MAGL підвищує кількість мієлінізуючих OL у головному мозку мишей, що свідчить про те, що інгібування MAGL може стимулювати диференціювання OPC в мієлінізуючі OL in vivo (Alpar, A., et al., Nature communications 2014, 5, 4421.). Також показано, що інгібування MAGL стимулює ремієлінізацію та функціональне відновлення у мишачій моделі прогресуючого розсіяного склерозу (Feliu A. et al., Journal of Neuroscience 2017, 37 (35), 8385.).

Зрештою, в останні роки вважають, що метаболізм є дуже важливим при дослідженні раку, особливо метаболізм ліпідів. Дослідники вважають, що *de novo* синтез жирних кислот грає важливу роль у розвитку пухлини. В багатьох дослідженнях проілюстровано, що ендоканабіноїди мають протипухлинну дію, включаючи антипроліферацію, індукцію апоптозу та антиметастатичні ефекти. MAGL, як важливий розщеплюючий фермент як для метаболізму ліпідів, так і для систем ендоканабіноїдів, додатково як частина сигнатури експресії генів, дає вклад у різні аспекти утворення пухлин (Qin, H., et al., Cell Biochem. Biophys. 2014, 70, 33; Nomura DK et al., Cell 2009, 140(1), 49-61; Nomura DK et al., Chem. Biol. 2011, 18(7), 846-856).

Наприкінці необхідно зазначити, що пригнічення дії та/або активації MAGL є новою перспективною терапевтичною стратегією для лікування або профілактики нейрозапалення, нейродегенеративних хвороб, болю, раку та психічних розладів. Крім того, пригнічення дії та/або активації MAGL є новою перспективною стратегією для забезпечення нейрозахисту та регенерації мієліну. Відповідно, існує нереалізована медична потреба у нових інгібіторах MAGL.

Суть винаходу

У першому аспекті в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I)



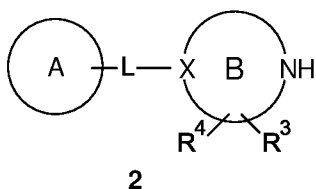
де A, B, L, X, R¹, R², R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі.

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб одержання сполук сечовини формули (I), описаних у цьому документі, та їх фармацевтично прийнятних солей, який включає:

(а) взаємодію першого аміну формули 1, де R¹ і R² є такими, як описано у цьому документі, переважно, де R¹ і R² являють собою гідроген,



з вторинним аміном 2, де A, B, L, X, R³ і R⁴ є такими, як описано у цьому документі,



у присутності основи та реагенту, що утворює сечовину, для утворення зазначеної сполуки формули (I); і за необхідності

5 (б) перетворення зазначеної сполуки формули (I) у її фармацевтично прийнятні солі.

У додатковому аспекті, в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, отриману відповідно до способів, описаних у цьому документі.

У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, для застосування як терапевтично активної речовини.

10 У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I), як описано в цьому документі, і терапевтично інертний носій.

У додатковому аспекті, в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або фармацевтичну композицію, описану в цьому документі, для застосування у способі інгібування моноацилгліцеролліпази у ссавця.

15 У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або фармацевтичну композицію, описану в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця.

20 У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або фармацевтичну композицію, описану в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії, гепатоцелюлярної карциноми, канцерогенезу товстої кишки, раку яєчників, нейропатичного болю, нейропатії, викликаной хіміотерапією, гострого болю, хронічного болю та/або спастичності, зв'язаної з болем, у ссавця.

Детальний опис суті винаходу

Визначення

30 Необхідно розуміти, що ознаки, числа, характеристики, сполуки, хімічні фрагменти або групи, описані у поєднанні з конкретним аспектом, варіантом здійснення або прикладом за винаходом, можна застосовувати до будь-якого іншого аспекту, варіанту здійснення або прикладу, описаного в цьому документі, за винятком несумісності з ними. Усі ознаки, описані в цій заявці (включаючи будь-які супроводжуючі пункти формули, реферат та графічні матеріали), та/або усі стадії будь-якого розкритого способу або процесу, можна об'єднувати у

35 будь-якій комбінації за виключенням комбінацій, в яких щонайменше деякі з таких ознак та/або стадій є взаємно виключними. Винахід не обмежено подробицями будь-якого з вищезгаданих варіантів здійснення. Винахід розповсюджується на будь-яку нову ознаку або будь-яку нову комбінацію ознак, описаних у цій заявці (включаючи супроводжуючі пункти формули, реферат та графічні матеріали) чи будь-яку нову стадію або будь-яку нову комбінацію стадій будь-якого розкритого способу або процесу.

40

Термін «алкіл» стосується моно- або мультивалентної, наприклад моно- або бівалентної, лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи з від 1 до 6 атомів карбону («C₁-C₆-алкіл»), наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів карбону. В деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 3 атомів карбону, наприклад 1, 2 або 3 атоми карбону. Деякі

45 необмежуючі приклади алкілу включають метил, етил, пропіл, 2-пропіл (ізопропіл), н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил і 2,2-диметилпропіл. Особливо переважним, тим не менш необмежуючим прикладом алкілу є метил.

Термін «алкокси» стосується алкільної групи, як раніше визначено, приєднаної до вихідного молекулярного фрагмента через атом оксигену. Якщо інше не зазначено, алкокси- група

50 містить від 1 до 6 атомів карбону («C₁-C₆-алкокси»). У деяких переважних варіантах здійснення алкокси- група містить від 1 до 4 атомів карбону. В інших варіантах здійснення винаходу алкокси-група містить від 1 до 3 атомів карбону. Деякі необмежуючі приклади алкокси-груп включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси та трет-бутокси. Особливо переважним, тим не менш необмежуючим прикладом алкокси є метокси.

55 Термін «галоген» або «галогено» стосується фтору (F), хлору (Cl), бромі (Br) або йоду (I).

Термін «галоген» або «галогено» переважно стосується фтору (F), хлору (Cl) або броду (Br). Особливо переважними, проте необмежувочими прикладами «галогену» або «галогено» є фтор (F) і хлор (Cl).

Термін «біциклічний спіроцикл» відносітьсґ до хімічної одиниці, що складається з двох гетероциклільних або двох циклоалкільних фрагментів, визначених у цьому документі, або до комбінації одного гетероциклільного й одного циклоалкільного фрагменту, що мають один спільний кільцевий атом, тобто два кільця з'єднані через один спільний кільцевий атом. Деякі переважні необмежувочі приклади біциклічних спіроциклів включають 2-азаспіро[3.3]гептан, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, 2,7-діазаспіро[3.5]нонан, 7-азаспіро[3.5]нонан, 1-окса-8-азаспіро[4.5]декан, 2,7-діазаспіро[4.4]нонан і 2,7-діазаспіро[3.4]октан.

Термін «гетероцикліл» стосується насиченої або частково ненасиченої моноциклічної кільцевої системи з від 3 до 14 атомів у кільці, переважно від 3 до 10 атомів у кільці, більш переважно з від 3 до 8 атомів у кільці, де 1, 2 або 3 вказаних атомів у кільці являють собою гетероатоми, вибрані з N, O і S, а решта атомів у кільці являють собою атоми карбону. 1 або 2 вказані атоми в кільці переважно вибирають з N й O, решта атомів у кільці являють собою карбон. Деякі необмежувочі приклади гетероциклільних груп включають азетидин-3-іл, азетидин-2-іл, оксетан-3-іл, оксетан-2-іл, 2-оксопіролідин-1-іл, 2-оксопіролідин-3-іл, 5-оксопіролідин-2-іл, 5-оксопіролідин-3-іл, 2-оксо-1-піперидил, 2-оксо-3-піперидил, 2-оксо-4-піперидил, 6-оксо-2-піперидил, 6-оксо-3-піперидил, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл, морфоліно, морфолін-2-іл, морфолін-3-іл, піролідин-1-іл, піролідин-2-іл і піролідин-3-іл.

Термін «циклоалкіл», при використанні в цьому документі, стосується насиченої або частково ненасиченої моноциклічної вуглеводневої групи з від 3 до 10 атомів карбону у кільці («C₃₋₁₀-циклоалкіл»). У деяких переважних варіантах здійснення винаходу циклоалкільна група являє собою насичену моноциклічну вуглеводневу групу з від 3 до 8 атомів карбону. Циклоалкільна група переважно являє собою насичену моноциклічну вуглеводневу групу з від 3 до 6 атомів карбону в кільці, наприклад 3, 4, 5 або 6 атомів карбону. Деякі необмежувочі приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Переважним, проте необмежувочим прикладом циклоалкілу є циклопропіл.

Термін «арил» стосується моноциклічної, біциклічної або трициклічної карбоциклічної кільцевої системи, що містить загалом від 6 до 14 кільцевих членів («C₆₋₁₄-арил»), переважно від 6 до 12 кільцевих членів, і переважніше від 6 до 10 кільцевих членів, і де щонайменше одне кільце в системі є ароматичним. Особливо переважним, проте необмежувочим прикладом арилу є феніл.

Термін «гетероарил» стосується моно- або мультівалентної, моноциклічної або біциклічної, переважно біциклічної кільцевої системи, що містить загалом від 5 до 14 кільцевих членів, переважно від 5 до 12 кільцевих членів, і переважніше від 5 до 10 кільцевих членів, де щонайменше одне кільце в системі є ароматичним, і щонайменше одне кільце в системі містить один або більше гетероатомів. «Гетероарил» переважно стосується 5-10-членного гетероарилу, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S і N. Більш переважно «гетероарил» стосується 5-10-членного гетероарилу, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з O і N. Деякі необмежувочі приклади гетероарилів включають 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, індол-1-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індол-3-іл, 1H-індол-4-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-7-іл, 1,2-бензоксазол-3-іл, 1,2-бензоксазол-4-іл, 1,2-бензоксазол-5-іл, 1,2-бензоксазол-6-іл, 1,2-бензоксазол-7-іл, 1H-індазол-3-іл, 1H-індазол-4-іл, 1H-індазол-5-іл, 1H-індазол-6-іл, 1H-індазол-7-іл, піразол-1-іл, 1H-піразол-3-іл, 1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-5-іл, імідазол-1-іл, 1H-імідазол-2-іл, 1H-імідазол-4-іл, 1H-імідазол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл й оксазол-5-іл. Особливо переважний, проте необмежувочий приклад гетероарилу являє собою індоліл, особливо 1H-індол-3-іл.

Термін «гідрокси» стосується групи –OH.

Термін «ціано» стосується групи –CN (нітрил).

Термін «карбоніл» стосується групи C(O).

Термін «оксо» стосується атома оксигену, зв'язаного з вихідною молекулою через подвійний зв'язок (=O).

Термін «алкоксикарбоніл» стосується –C(O)-O-алкільної групи (тобто алкилового естеру). Особливо переважний, проте необмежувочий приклад алкоксикарбонілу є трет-бутоксикарбоніл.

Термін «арилоксикарбоніл» стосується –C(O)-O-арильної групи (тобто арилового естеру). Особливо переважний, проте необмежувочий приклад арилоксикарбонілу являє собою феноксикарбоніл.

Термін «гетероарилоксикарбоніл» стосується $-C(O)-O-$ гетероарильної групи (тобто гетероарильного естеру). Особливо переважний, проте необмежувачий приклад алкоксикарбонілу являє собою піридилілоксикарбоніл.

Термін «галогеналкіл» стосується алкільної групи, причому щонайменше один з атомів гідрогену алкільної групи було заміщено атомом галогену, переважно фтором. «Галогеналкіл» переважно стосується алкільної групи, де 1, 2 або 3 атоми гідрогену алкільної групи було заміщено атомом галогену, переважно фтором. Особливо переважним, проте необмежувачим прикладом галогеналкілу є трифлуорметил (CF_3).

Термін «галогеналкокси» стосується алкокси- групи, причому щонайменше один з атомів гідрогену алкокси- групи було заміщено атомом галогену, переважно фтором. «Галогеналкокси» переважно стосується алкокси- групи, в якій 1, 2 або 3 атоми гідрогену алкокси- групи було заміщено атомом галогену, переважно фтором. Особливо переважним, проте необмежувачим прикладом галогеналкокси є трифлуорметокси ($-OCF_3$).

Термін «фармацевтично прийнята сіль» стосується тих солей, що зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ або вільних кислот та які не є біологічно чи іншим чином небажаними. Солі утворюються з такими неорганічними кислотами, як хлоридна кислота, бромідна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, фосфатна кислота і таке інше, зокрема хлоридна кислота, та такими органічними кислотами, як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, N-ацетилцистеїн і таке інше. Крім того, ці солі можна отримати при додаванні неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, отримані з неорганічної основи, включають, проте не обмежуються ними, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію і таке інше. Солі, отримані з органічних основ, включають, проте не обмежуються ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, зокрема заміщених амінів, що зустрічаються у природі, циклічних амінів й основних йонообмінних смол, наприклад ізопропіламіну, триметиламіну, діетиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, етаноламіну, лізину, аргініну, N-етилпіперидину, піперидину, поліімінних смол і таке інше. Конкретні фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) являють собою гідрохлоридні солі.

Термін «захисна група» (PG) позначає групу, яка селективно блокує реакційний сайт у багатофункціональній сполуці, так що хімічну реакцію можна провести селективно за іншим незахищеним реакційним сайтом у значенні, яке традиційно зв'язане з ним у синтетичній хімії. Захисні групи можуть бути видалені з відповідних положень. Ілюстративні захисні групи являють собою аміно-захисні групи, карбокси-захисні групи або гідрокси-захисні групи. Конкретні захисні групи являють собою трет-бутоксикарбоніл (Boc), бензилоксикарбоніл (Cbz), флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc) і бензил (Bn). Додаткові конкретні захисні групи являють собою трет-бутоксикарбоніл (Boc) і флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc). Більш конкретна захисна група являє собою трет-бутоксикарбоніл (Boc). Ілюстративні захисні групи та їх застосування в органічному синтезі описано, наприклад, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

Термін «реагент, що утворює сечовину» стосується хімічної сполуки, яка здатна перетворювати перший амін на молекули, які будуть реагувати з другим аміном, утворюючи таким чином похідне сечовини. Необмежувачі приклади реагентів, що утворюють сечовину, включають біс(трихлорметил)карбонат, фосген, трихлорметилхлорформіат, (4-нітрофеніл)карбонат та 1,1'-карбонілдіімідазол. Реагенти, що утворюють сечовину, які описані в G. Sartori et al., Green Chemistry 2000, 2, 140, включено до цього документу шляхом посилання.

Сполуки формули (I) можуть містити декілька асиметричних центрів і можуть знаходитися у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, наприклад рацематів, оптично чистих діастереомерів, сумішей діастереомерів, діастереомерних рацематів або сумішей діастереомерних рацематів. У переважному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) відповідно до винаходу являє собою цис-енантіомер формули (Ia) або (Ib), відповідно, як описано в цьому документі.

Відповідно до правила Кана-Інгольда-Прелонга асиметричний атом карбону може знаходитися в «R»- або «S»-конфігурації.

Скорочення «MAGL» стосується ферменту моноацилгліцеролліпази. Терміни «MAGL» та «моноацилгліцеролліпаза» використовуються в цьому документі взаємозамінно.

Термін «лікування», при використанні в цьому документі, включає: (1) інгібування

захворювання, розладу або патологічного стану (наприклад, зупинка, сповільнення або відстрочення розвитку захворювання або його рецидиву у випадку підтримуючого лікування або щонайменше одного його клінічного чи субклінічного симптому); та/або (2) полегшення патологічного стану (тобто здійснення регресії захворювання, розладу або патологічного стану або щонайменше одного з його клінічних чи субклінічних симптомів). Користь для пацієнта, якого лікують, є або статистично значущою, або щонайменше помітною для пацієнта або лікаря. Проте зрозуміло, що коли лікарський препарат вводять пацієнту для лікування захворювання, результатом не завжди буде ефективне лікування.

Термін «профілактика», при використанні в цьому документі, включає: усунення або відстрочення виникнення клінічних симптомів захворювання, розладу або патологічного стану, що розвивається у ссавця, а особливо людини, який може бути уражений або схильний до захворювання, розладу або патологічного стану, але ще не відчуває чи не демонструє клінічних чи субклінічних симптомів захворювання, розладу або патологічного стану.

Термін «нейрозапалення», при використанні в цьому документі, стосується гострого або хронічного запалення нервової тканини, яка являє собою основний тканинний компонент двох частин нервової системи; головного мозку та спинного мозку центральної нервової системи (ЦНС) та розгалужених периферичних нервів периферичної нервової системи (ПНС). Хронічне нейрозапалення зв'язане з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона та розсіяний склероз. Гостре нейрозапалення звичайно безпосередньо супроводжує ушкодження центральної нервової системи, наприклад в результаті травматичного ушкодження головного мозку (TBI).

Термін «травматичне ушкодження головного мозку» («TBI», також відоме як «внутрішньочерепне ушкодження») стосується пошкодження головного мозку, що виникає внаслідок зовнішньої механічної сили, такої як швидке прискорення або гальмування, удар, вибухова хвиля або проникнення снаряду.

Термін «нейродегенеративні захворювання» стосується захворювань, які зв'язані з прогресуючою втратою структури або функції нейронів, включаючи загибель нейронів. Приклади нейродегенеративних захворювань включають, проте не обмежуються ними, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона та бічний аміотрофічний склероз.

Термін «психічні розлади» (також називають психічні хвороби або психіатричні розлади) стосується поведінкових або психологічних моделей, що можуть викликати страждання чи погану здатність до рутинної діяльності. Такі ознаки можуть бути постійними, рецидивуючими або затухаючими чи відбуватися як однократний епізод. Приклади психічних розладів включають, проте не обмежуються ними, тривогу та депресію.

Термін «біль» стосується неприємного відчуття та емоційного досвіду, зв'язаних з фактичним або можливим пошкодженням тканин. Приклади болю включають, проте не обмежуються ними, ноцицептивний біль, хронічний біль (включаючи ідіопатичний біль), нейропатичний біль, включаючи нейропатію, викликану хіміотерапією, фантомний біль та психогенний біль. Конкретний приклад болю являє собою нейропатичний біль, який викликаний пошкодженням або хворобою, яка вражає будь-яку частину нервової системи, утягнену у відчуття організму (тобто соматосенсорну систему). В одному варіанті здійснення винаходу «біль» являє собою нейропатичний біль, що виникає внаслідок ампутації або торакотомії. В одному варіанті здійснення винаходу «біль» являє собою нейропатію, викликану хіміотерапією.

Термін «нейротоксичність» стосується токсичності в нервовій системі. Вона виникає, коли вплив природних або штучних токсичних речовин (нейротоксинів) змінює нормальну активність нервової системи таким чином, що викликає пошкодження нервової тканини. Приклади нейротоксичності включають, проте не обмежуються ними, нейротоксичність, що виникає внаслідок впливу речовин, що використовуються у хіміотерапії, радіаційному лікуванні, медикаментозній терапії, при наркотичній залежності та трансплантації органів, а також внаслідок впливу важких металів, деяких харчових продуктів та харчових добавок, пестицидів, промислових та/або очисних розчинників, косметики та деяких речовин, що зустрічаються у природі.

Термін «рак» стосується захворювання, що характеризується наявністю новоутворення або пухлини, що виникає внаслідок аномального неконтрольованого росту клітин (такі клітини являють собою «ракові клітини»). При використанні в цьому документі термін «рак» явно включає, але не обмежується цим, гепатоцелюлярну карциному, канцерогенез товстої кишки та рак яєчників.

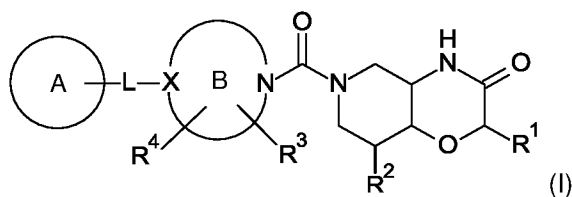
Термін «ссавець», при використанні в цьому документі, включає як людей, так і інших тварин та включає, але не обмежується ними, людей, інших приматів, представників родини

псових, котячих, мишей або пацюків, жуйних тварин, коней та свиней. В особливо кращому варіанті здійснення винаходу термін «смавець» стосується людей.

Сполуки за винаходом

У першому аспекті в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I)

5



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

(i) X являє собою C-R⁵;

10 L являє собою ковалентний зв'язок, -(CH₂)_n-N(C₁₋₆-алкіл)-, -(CH₂)_n-NH-, -N(C₁₋₆-алкіл)-(CH₂)_p-, -NH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_p-, -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)-, -SO₂-NH-, -N(C₁₋₆-алкіл)-SO₂-, -NH-SO₂-, карбоніл, -(CH₂)_n-, -CHR⁶-, -CF₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_p-CF₂-, -(CH₂)_n-S-, -S-(CH₂)_p-, -SO₂-, -C(O)-NH-, -C(O)-N(C₁₋₆-алкіл)-, -NH-C(O)- або -N(C₁₋₆-алкіл)-C(O)-; і

A являє собою:

15 (i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або
(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або
(ii) X являє собою N;

L являє собою ковалентний зв'язок, -(CH₂)_n-, -CHR⁶-, -SO₂-, карбоніл, -N(C₁₋₆-алкіл)-(CH₂)_p-, -NH-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-, -CF₂-CH₂-, -N(C₁₋₆-алкіл)-SO₂-, -NH-SO₂-, -NH-C(O)- або -N(C₁₋₆-алкіл)-C(O)-; і

20 A являє собою:

(i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або
(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або
(iii) X являє собою N;

25 L являє собою C₁₋₆-алкоксикарбоніл, C₆₋₁₄-арилоксикарбоніл або 5-14-членний гетероарилоксикарбоніл; і

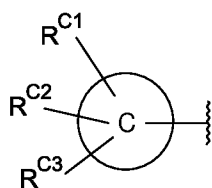
A відсутній;

B являє собою біциклічний спіроцикл;

30 R¹, R², R³, R⁴ і R⁵ незалежно являють собою гідроген, галоген, гідрокси, C₁₋₆-алкіл або галоген-C₁₋₆-алкіл;

R⁶ являє собою C₆₋₁₄-арил або 5-14-членний гетероарил;

кожен R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² у кожному випадку незалежно являє собою гідроген, гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси, SF₅, C₁₋₆-



алкілсульфоніл, ціано або групу ;

35 C являє собою 5-14-членний гетероарил, 3-14-членний гетероциклі або C₃₋₁₀-циклоалкіл; кожен R^{C1}, R^{C2} и R^{C3} незалежно являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, оксо, галоген, гідрокси, C₁₋₆-алкокси або галоген-C₁₋₆-алкокси;

n у кожному випадку незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p у кожному випадку незалежно дорівнює 1, 2 або 3; і

40 q дорівнює 0, 1 або 2.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

(i) X являє собою C-R⁵;

45 L являє собою -(CH₂)_n-N(C₁₋₆-алкіл)-, -(CH₂)_n-NH-, -N(C₁₋₆-алкіл)-(CH₂)_p-, -NH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_p-, -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)-, -SO₂-NH-, -N(C₁₋₆-алкіл)-SO₂-, -NH-SO₂-, карбоніл, -(CH₂)_n-, -CHR⁶-, -CF₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_p-CF₂-, -(CH₂)_n-S-, -S-(CH₂)_p-, -SO₂-, -C(O)-NH-, -C(O)-N(C₁₋₆-алкіл)-, -NH-C(O)- або -N(C₁₋₆-алкіл)-C(O)-; і

A являє собою:

(i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R^{10} , R^{11} і R^{12} ; або

(ii) X являє собою N;

L являє собою $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-SO_2-$, карбоніл, $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-CF_2-CH_2-$, $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(O)-$ або $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-C(O)-$; і

5 A являє собою:

(i) C_{6-14} -арил, заміщений R^7 , R^8 і R^9 ; або

(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R^{10} , R^{11} і R^{12} ; або

(iii) X являє собою N;

10 L являє собою C_{1-6} -алкоксикарбоніл, C_{6-14} -арилоксикарбоніл або 5-14-членний гетероарилоксикарбоніл; і

A відсутній;

B являє собою біциклічний спіроцикл;

R^1 являє собою гідроген або C_{1-6} -алкіл;

R^2 являє собою гідроген або C_{1-6} -алкіл;

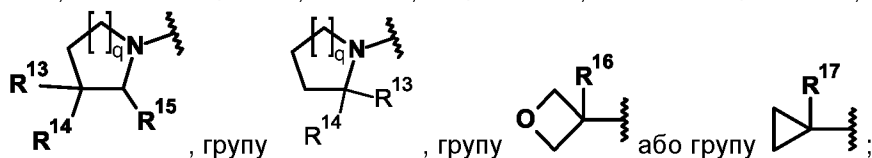
15 R^3 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген або гідрокси;

R^4 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген або гідрокси;

R^5 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген або гідрокси;

R^6 являє собою C_{6-14} -арил або 5-14-членний гетероарил;

20 кожен R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} у кожному випадку незалежно являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, SF_5 , SO_2CH_3 , ціано, групу



R^{13} являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, гідрокси або C_{1-6} -алкокси; і

R^{14} являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, гідрокси, C_{1-6} -алкокси; або

25 R^{13} і R^{14} , узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне кільце, що містить 0, 1 або 2 гетероатоми, вибрані з оксигену й NR^{18} ;

R^{15} являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкіл;

R^{16} являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, гідрокси або ціано;

R^{17} являє собою гідроген, гідрокси, ціано, галоген- C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкіл;

R^{18} являє собою гідроген або C_{1-6} -алкіл;

30 n у кожному випадку незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p у кожному випадку незалежно дорівнює 1, 2 або 3; і

q дорівнює 0, 1 або 2.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 являє собою гідроген.

35 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^2 являє собою гідроген.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де обидва R^1 і R^2 являють собою фтор.

40 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^3 являє собою гідроген.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою гідроген.

45 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де обидва R^3 і R^4 являють собою фтор.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 всі являють собою гідроген.

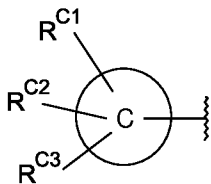
50 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 являє собою гідроген або галоген- C_{1-6} -алкіл.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 являє собою гідроген.

55 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^6 являє собою C_{6-14} -

арил.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^7 являє собою гідроген, гідрокси, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, SF_5 або групу



5 R : де

С являє собою 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикліл;

R^{C1} являє собою C₁₋₆-алкіл, галоген- C₁₋₆-алкіл або оксо; і

обидва R^{C^2} і R^{C^3} являють собою гідроген.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R⁷ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси або SF₅.

В особливо переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R⁷ являє собою гідроген, флуор, хлор, CF₃, метил, метокси, трифлуорметокси або SF₅.

15 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполучу формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R⁷ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси або галоген-C₁₋₆-алкокси.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R⁷ являє собою гідроген, флуор, хлор, CF₃, метил, метокси або трифлуорметокси.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^8 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^8 являє собою гідроген, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген.

В особливо переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^8 являє собою гідроген, CF_3 , хлор або флуор.

30 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R⁹ являє собою гідроген.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

35 R⁷ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси або галоген-C₁₋₆-алкокси;

R⁸ являє собою гідроген, галоген-С₁₋₆-алкіл або галоген; і

R^9 являє собою гідроген.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R¹⁰ являє собою галоген або галоген-C₁₋₆-алкіл.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{10} являє собою галоген- C_{1-6} -алкіл.

В особливо переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{10} являє собою CF_3 .

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R¹¹ являє собою гідроген або галоген-C₁₋₆-алкіл.

50 В кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{11} являє собою гідроген або CF_3 .

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{12} являє собою гідроген.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

R^{10} являє собою галоген- C_{1-6} -алкіл;

R^{11} являє собою гідроген або галоген- C_{1-6} -алкіл; і

5 R^{12} являє собою гідроген.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де А являє собою феніл або піридил.

10 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Х являє собою $C-R^5$;

Л являє собою ковалентний зв'язок, $-(CH_2)_n-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$ або $-SO_2-NH-$;

п дорівнює 0 або 1; і

15 R^5 є таким, як визначено в цьому документі.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Х являє собою $C-R^5$;

Л являє собою ковалентний зв'язок, $-CH_2O-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2-$ або $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$;

20 и

R^5 є таким, як визначено в цьому документі.

В особливо переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Х являє собою $C-R^5$;

25 Л являє собою ковалентний зв'язок, $-CH_2O-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2-$ або $-SO_2-N(\text{метил})-$; і

R^5 є таким, як визначено в цьому документі.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Х являє собою $C-R^5$;

30 Л являє собою $-CH_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$, $-CH_2-NH-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-CH_2-$, $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$ або $-SO_2-NH-$;

п дорівнює 0 або 1; і

R^5 є таким, як визначено в цьому документі.

35 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Х являє собою $C-R^5$;

Л являє собою $-CH_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$, $-CH_2-NH-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-CH_2-$, $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$ або $-SO_2-NH-$;

п дорівнює 0 або 1; і

40 R^5 являє собою гідроген.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Х являє собою $C-R^5$;

Л являє собою $-(CH_2)_n-O-$, $-O-CH_2-$ або $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$;

45 п дорівнює 0 або 1; і

R^5 являє собою гідроген.

В особливо переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Х являє собою $C-R^5$;

50 Л являє собою $-(CH_2)_n-O-$, $-O-CH_2-$ або $-SO_2-N(\text{метил})-$;

п дорівнює 0 або 1; і

R^5 являє собою гідроген.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

55 Х являє собою N;

Л являє собою ковалентний зв'язок, $-CH_2-$, $-CHR^6-$ або $-SO_2-$; і

R^6 є таким, як визначено в цьому документі.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

60 Х являє собою N; і

L являє собою $-\text{CH}_2-$ або $-\text{SO}_2-$.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

X являє собою N;

5 L являє собою $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CHR}^6-$ або $-\text{SO}_2-$; i

n дорівнює 1; i

R^6 є таким, як визначено в цьому документі.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

10 X являє собою N;

L являє собою $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CHR}^6-$ або $-\text{SO}_2-$; i

n дорівнює 1; i

R^6 являє собою C_{6-14} -арил.

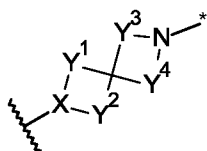
У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

15 X являє собою N;

L являє собою $-(\text{CH}_2)_n-$ або $-\text{SO}_2-$; i

n дорівнює 1.

20 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де В являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



(II)

25 де:

X є таким, як визначено в цьому документі;

кожен Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 незалежно являє собою $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ або $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$;

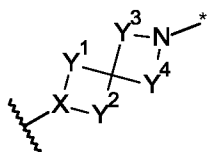
m у кожному випадку незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

30 хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); i

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I).

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де В являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):

35



(II)

де:

X є таким, як визначено в цьому документі;

40 Y^1 являє собою $-(\text{CH}_2)_m-$ або $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, де m дорівнює 1 або 2;

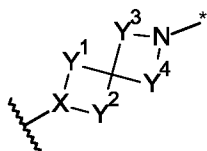
Y^2 являє собою $-\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}_2\text{O}-$;

кожен Y^3 і Y^4 незалежно являє собою $-(\text{CH}_2)_m-$, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); i

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I).

45 В переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де В являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



(II)

де:

X є таким, як визначено в цьому документі;

Y¹ являє собою –CH₂–;

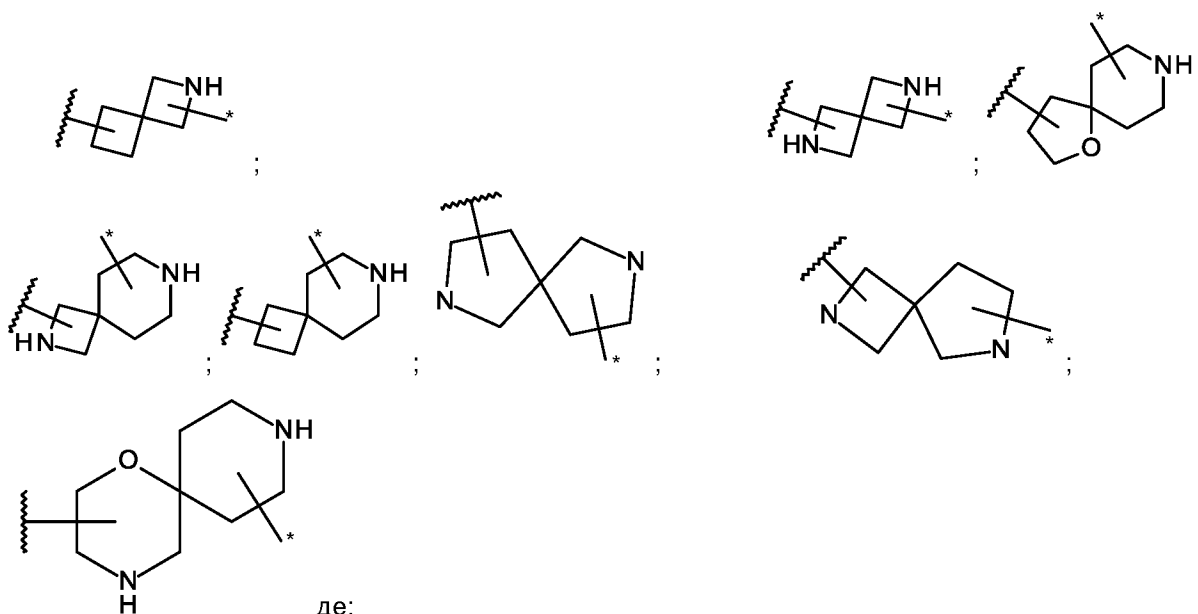
Y² являє собою –CH₂– або –CH₂O–;

кожен Y³ і Y⁴ незалежно являє собою –(CH₂)_m–, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I).

В додатковому переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де В являє собою біциклічний спіроцикл, вибраний із групи, що складається з:



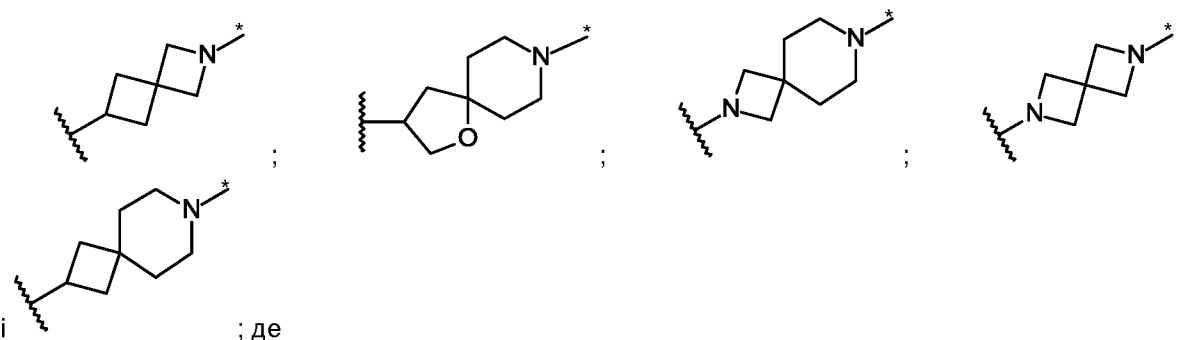
де:

(i) хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I); або

(ii) хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I).

В особливо переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де В являє собою біциклічний спіроцикл, вибраний із групи, що складається з:



хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I).

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

5 (i) X являє собою C-R⁵;

L являє собою ковалентний зв'язок, -CH₂-N(C₁₋₆-алкіл)-, -CH₂-NH-, -O-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂-, -SO₂-, -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)- або -SO₂-NH-; і

A являє собою:

(i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

10 (ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

(ii) X являє собою N;

L являє собою ковалентний зв'язок, -CH₂-, -CHR⁶- або -SO₂-; і

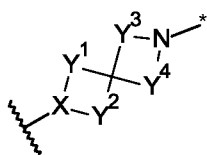
A являє собою C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

(iii) X являє собою N;

15 L являє собою C₁₋₆-алкоксикарбоніл; і

A відсутній;

B являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



(II)

де:

Y¹ являє собою -(CH₂)_m- або -(CH₂)_mO-, де m дорівнює 1 або 2;

Y² являє собою -CH₂- або -CH₂O-;

кожен Y³ і Y⁴ незалежно являє собою -(CH₂)_m-, де m дорівнює 1 або 2;

25 хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і

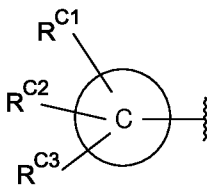
зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I);

кожен R¹, R², R³, R⁴, R⁹ і R¹² являє собою гідроген;

R⁵ являє собою гідроген або C₁₋₆-алкіл;

R⁶ являє собою C₆₋₁₄-арил;

30 R⁷ являє собою гідроген, гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси або



галоген-C₁₋₆-алкокси, SF₅ або групу

R⁸ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкіл або галоген;

R¹⁰ являє собою галоген-C₁₋₆-алкіл;

R¹¹ являє собою гідроген або галоген-C₁₋₆-алкіл;

35 R^{C1} являє собою C₁₋₆-алкіл, галоген- C₁₋₆-алкіл або оксо;

обидва R^{C2} і R^{C3} являють собою гідроген; і

C являє собою 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероциклі.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

40 (i) X являє собою C-R⁵;

L являє собою -CH₂O-, -OCH₂-, -O-, -CH₂- або -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)-; і

A являє собою:

(i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

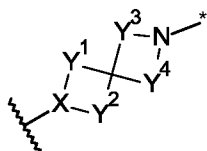
(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

45 (ii) X являє собою N;

L являє собою -CH₂- або -SO₂-; і

A являє собою C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

B являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



(II)

де:

Y¹ являє собою –CH₂–;5 Y² являє собою –CH₂– або –CH₂O–;кожен Y³ і Y⁴ незалежно являє собою –(CH₂)_m–, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I);

кожен R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ і R¹² являє собою гідроген;10 R⁷ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси або SF₅;R⁸ являє собою гідроген, галоген-C₁₋₆-алкіл або галоген;R¹⁰ являє собою галоген-C₁₋₆-алкіл; іR¹¹ являє собою гідроген або галоген-C₁₋₆-алкіл.

15 В особливо переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

(i) X являє собою C-R⁵;L являє собою –CH₂O–, –OCH₂–, –O–, –CH₂– або –SO₂-N(метил)–; і

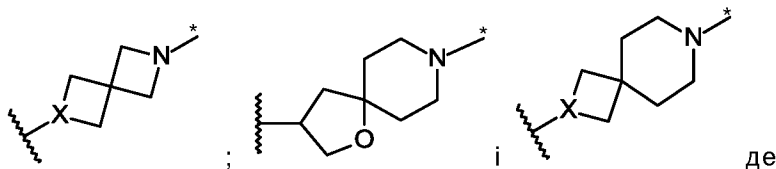
A являє собою:

20 (i) феніл, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або(ii) піридил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

(ii) X являє собою N;

L являє собою –CH₂– або –SO₂–; іA являє собою феніл, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

25 B являє собою біциклічний спіроцикл, вибраний із групи, що складається з:



де

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і

30 зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I);

кожен R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ і R¹² являє собою гідроген;R⁷ являє собою гідроген, флуор, хлор, CF₃, метил, метокси, трифлуорметокси або SF₅;R⁸ являє собою гідроген, CF₃, хлор або флуор;R¹⁰ являє собою CF₃; і35 R¹¹ являє собою гідроген або CF₃.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

(i) X являє собою C-R⁵;40 L являє собою –CH₂-N(C₁₋₆-алкіл)–, –CH₂-NH–, –(CH₂)_n-O–, –O-CH₂–, –SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)– або –SO₂-NH–; і

A являє собою:

(i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

(ii) X являє собою N;

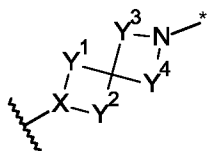
45 L являє собою –CH₂–, –CHR⁶– або –SO₂–; іA являє собою C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

(iii) X являє собою N;

L являє собою C₁₋₆-алкоксикарбоніл; і

A відсутній;

50 B являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



(II)

де:

Y^1 являє собою $-(CH_2)_m-$ або $-(CH_2)_mO-$, де m дорівнює 1 або 2;

Y^2 являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2O-$;

кожен Y^3 і Y^4 незалежно являє собою $-(CH_2)_m-$, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I);

кожен R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 і R^{12} являє собою гідроген;

R^6 являє собою C_{6-14} -арил;

R^7 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, C_{1-6} -алкокси або галоген- C_{1-6} -алкокси;

R^8 являє собою гідроген, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген;

R^{10} являє собою галоген- C_{1-6} -алкіл;

R^{11} являє собою гідроген або галоген- C_{1-6} -алкіл; і

n дорівнює 0 або 1.

У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

(i) X являє собою $C-R^5$;

L являє собою $-(CH_2)_nO-$, $-O-CH_2-$ або $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$; і

A являє собою:

(i) C_{6-14} -арил, заміщений R^7 , R^8 і R^9 ; або

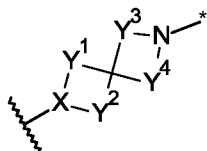
(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R^{10} , R^{11} і R^{12} ; або

(ii) X являє собою N;

L являє собою $-CH_2-$ або $-SO_2-$; і

A являє собою C_{6-14} -арил, заміщений R^7 , R^8 і R^9 ; або

B являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



(II)

де:

Y^1 являє собою $-CH_2-$;

Y^2 являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2O-$;

кожен Y^3 і Y^4 незалежно являє собою $-(CH_2)_m-$, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I);

кожен R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 і R^{12} являє собою гідроген;

R^7 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, C_{1-6} -алкокси або галоген- C_{1-6} -алкокси;

R^8 являє собою гідроген, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген;

R^{10} являє собою галоген- C_{1-6} -алкіл;

R^{11} являє собою гідроген або галоген- C_{1-6} -алкіл; і

n дорівнює 0 або 1.

В особливо переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

(i) X являє собою $C-R^5$;

L являє собою $-(CH_2)_nO-$, $-O-CH_2-$ або $-SO_2-N(\text{метил})-$; і

A являє собою:

(i) феніл, заміщений R^7 , R^8 і R^9 ; або

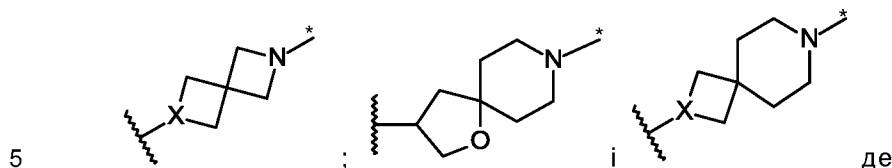
(ii) піридил, заміщений R^{10} , R^{11} і R^{12} ; або

(ii) X являє собою N;

L являє собою $-\text{CH}_2-$ або $-\text{SO}_2-$; i

A являє собою феніл, заміщений R^7 , R^8 і R^9 ; або

B являє собою біциклічний спіроцикл, вибраний із групи, що складається з:



хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу B до L у формулі (I); i

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу B до залишку формули (I);

кожен R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 і R^{12} являє собою гідроген;

R^7 являє собою гідроген, флуор, хлор, CF_3 , метил, метокси або трифлуорметокси;

R^8 являє собою гідроген, CF_3 , хлор або флуор;

R^{10} являє собою CF_3 ;

R^{11} являє собою гідроген або CF_3 ; i

n дорівнює 0 або 1.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, причому зазначена сполука формули (I) вибрана з групи, що складається з:

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Метокси-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(Трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-Хлор-2-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(3-Фтор-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорбензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(7-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

рац-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-Оксооктагідро-2Н-піrido [4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро [4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамиду;

рац-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-Оксооктагідро-2Н-піrido [4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро [4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамиду;

рац-(4aR,8aS)-6-(2-Бензгідріл-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл) гексагідро-2Н-піrido[4,3-

- b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 рац-(4aR,8aS)-6-(4-((4-флуорфеніл)сульфоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((4,5-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 5 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 2-Хлор-4-флуор-N-метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-
 6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;
 10 (4aR,8aS)-6-(6-((5-(Трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((4-Метил-3-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-
 15 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-
 азаспіро[4.5]декан-3-іл)-4-(трифлуорметил)бензолсульфонамід;
 20 N-Метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-
 окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;
 2-Хлор-4-флуор-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-
 карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;
 N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-
 25 азаспіро[4.5]декан-3-іл)-3-(трифлуорметил)бензолсульфонамід;
 (4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 30 (4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-((4-(Трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-
 35 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 рац-(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(Фенілсульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-
 піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 40 рац-трет-бутил 6-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-2,6-
 діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилату;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-гідроксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-
 45 піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-гідроксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-
 b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 50 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-
 піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(пентафлуор-і6-сульфаніл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 55 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-
 піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-метокси-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
 60 (4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфенокси)метил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-

карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)окси)-6-(трифлуорметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(трифлуорметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-флуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-метокси-3-метилфеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(2-флуорпіридин-4-іл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2,5-біс(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((3-хлор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((2,4-біс(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2,6-дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону; і
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону.

В переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, причому азаназначена сполука формули (I) вибрана з групи, що складається з:

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Метокси-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(Трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-Хлор-2-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

5 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

10 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(пентафлуор-і6-сульфаніл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

15 (4aR,8aS)-6-(6-(2-метокси-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону; і

(4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфеноксі)метил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону.

20 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, причому зазначена сполука формули (I) вибрана з групи, що складається з:

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

25 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Метокси-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

30 (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

35 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(Трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-Хлор-2-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

40 (4aR,8aS)-6-(6-(3-Фтор-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорбензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

45 (4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

50 (4aR,8aS)-6-(7-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

55 (4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

рац-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-Оксооктагідро-2Н-піридо [4,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро [4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;

рац-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-Оксооктагідро-2Н-піридо [4,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро [4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;

60 рац-(4aR,8aS)-6-(2-Бензгідріл-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл) гексагідро-2Н-піридо[4,3-

b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

рац-(4aR,8aS)-6-(4-((4-флуорфеніл)сульфоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-Біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

2-Хлор-4-флуор-N-метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;

(4aR,8aS)-6-(6-((5-(Трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-((4-Метил-3-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-4-(трифлуорметил)бензолсульфонамід;

N-Метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;

2-Хлор-4-флуор-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;

N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-3-(трифлуорметил)бензолсульфонамід;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-((4-(Трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

рац-(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-(Фенілсульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону; i

рац-трет-Бутил 6-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилату.

В переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, причому азначена сполука формули (I) вибрана з групи, що складається з:

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Метокси-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(Трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-Хлор-2-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону; і

5 (4aR,8aS)-6-(6-((4,5-Біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, причому зазначена сполука формули (I) не являє собою (4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону.

10 У конкретному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I), як описано в цьому документі, особливо гідрохлоридні солі. У додатковому конкретному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі.

15 У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки формули (I) є ізотопно-міченими, оскільки мають один або більше атомів у своєму складі, замінених атомом, який має відмінну атомну масу або масове число. Вважають, що такі ізотопно-мічені (тобто радіомічені) сполуки формули (I) знаходяться в межах обсягу цього винаходу. Приклади ізотопів, які можна включати у сполуки формули (I), включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, сульфуру, фтору, хлору та йоду, наприклад, але без обмеження ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I і ^{125}I , відповідно. Деякі ізотопно-мічені сполуки формули (I), наприклад, ті, що містять радіоактивний ізотоп, придатні для використання в дослідженні розподілу лікарського засобу та/або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , і карбон-14, тобто ^{14}C , є особливо ефективними для цієї мети з огляду на простоту їх включення та наявні засоби виявлення. Наприклад, сполука формули (I) може бути збагачена 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 або 99 відсотками конкретного ізотопу.

Заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може дати певні терапевтичні переваги завдяки більшій метаболічній стабільності, наприклад подовжений період напіввиведення in vivo або знижені необхідні дозування.

30 Заміщення ізотопами, що випромінюють позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може бути ефективним у дослідженнях з використанням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для вивчення зайнятості рецепторами субстрату. Ізотопно-мічені сполуки формули (I) можна загалом отримати за традиційними способами, відомими фахівцям у цій галузі техніки, або способами, аналогічними описаним у Прикладах, наведеним нижче, з використанням відповідних ізотопно-мічених реагентів замість немічених реагентів, що використовувалися раніше.

Способи отримання

Отримання сполук формули (I) за цим винаходом можна здійснювати за послідовними або конвергентними синтетичними шляхами. Синтези за винаходом наведені на наступних загальних схемах. Прийоми, які необхідні для проведення реакції та очищення отриманих продуктів, відомі фахівцям у цій галузі техніки. Замісники та індекси, що використовуються у наступному описі способів, мають значення, вказане в цьому документі, якщо не зазначено протилежне.

45 Якщо одна з вихідних речовин, проміжних речовин або сполук формули (I) містить одну або більше функціональних груп, які є нестабільними або реакційноздатними в реакційних умовах однієї або більше стадій реакції, можна вводити придатні захисні групи перед ключовою стадією, використовуючи способи, добре відомі в цій галузі техніки (як описано, наприклад, у "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.). Такі захисні групи можна видаляти на наступній стадії синтезу, використовуючи стандартні способи, описані в літературі.

50 Якщо вихідні речовини або проміжні сполуки містять стереогенні центри, сполуки формули (I) можна отримати у вигляді сумішей діастереомерів або енантіомерів, які можна розділити способами, добре відомими у цій галузі техніки, наприклад хіральною ВЕРХ, хіральною SFC або хіральною кристалізацією. Рацемічні сполуки можна, наприклад, розділяти на антиподи з використанням діастереомерних солей шляхом кристалізації з оптично чистими кислотами або шляхом розділення антиподів специфічними хроматографічними способами з використанням або хірального адсорбенту, або хірального елюенту. Рівноможливо розділити вихідні речовини та проміжні речовини, що містять стереогенні центри, щоб отримати діастереомерно/енантіомерно збагачені вихідні речовини і проміжні сполуки. Використання таких діастереомерно/енантіомерно збагачених вихідних речовин та проміжних сполук у

синтезі сполук формули (I) зазвичай буде викликати утворення відповідних діастереомерно/енантіомерно збагачених сполук формули (I).

Фахівець у цій галузі техніки повинен розуміти, що в синтезі сполук формули (I), доки інше не є бажаним, буде застосовуватися «ортогональна стратегія захисних груп», яка дозволяє відщеплювати декілька захисних груп по черзі, не впливаючи на інші захисні групи в молекулі. Принцип ортогонального захисту добре відомий у цій галузі техніки і також описаний в літературі (наприклад, Barany and R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 7363; H. Waldmann et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2056).

Фахівець у цій галузі техніки повинен розуміти, що послідовність реакцій може змінюватися в залежності від реакційної здатності та природи проміжних сполук.

Більш детально, сполуки формули (I) можна отримати за допомогою способів, поданих нижче, за допомогою способів, наведених у прикладах або за аналогічними способами. Придатні умови реакції для окремих стадій реакції відомі фахівцю у цій галузі техніки. Також щодо реакційних умов, описаних у літературі, які впливають на описані реакції, див., наприклад: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Традиційно реакції проводять у присутності та за відсутності розчинника. Немає конкретного обмеження на природу розчинника, який можна застосовувати, за умови, що немає побічного ефекту на реакцію або залучені реагенти, і що він може розчиняти реагенти, щонайменше у деякій мірі. Описані реакції можуть відбуватися у широкому діапазоні температур, і точна температура не є критичною для винаходу. Традиційно описані реакції проводять у температурному діапазоні від -78 °C до температури кипіння. Час, необхідний для реакції, також може сильно варіюватися в залежності від багатьох факторів, особливо температури реакції та природи реагентів. Проте період часу від 0,5 години до декількох діб зазвичай є достатнім для отримання описаних проміжних речовин та сполук. Послідовність реакцій не обмежена однією, зображеною на схемах, проте в залежності від вихідних речовин та їх відповідної реакційної здатності послідовність стадій реакцій можна вільно змінювати.

Якщо вихідні речовини та проміжні речовини не наявні у продажу або їх синтез не описано в літературі, їх можна отримати аналогічно до існуючих способів для близьких аналогів або як висвітлено в експериментальному розділі.

У цьому тексті використовуються наступні скорочення:

AsOH = оцтова кислота, ACN = ацетонітрил, Bn = бензил, Boc = трет-бутилоксикарбоніл, реєстр. № CAS = реєстраційний номер Хімічної реферативної служби, Cbz = бензилоксикарбоніл, Cs₂CO₃ = карбонат цезію, CO = монооксид карбону, CuCl = хлорид купруму (I), CuCN = ціанід купруму (I), CuI = йодид купруму (I), DAST = (діетиламіно)сульфури трифторид, DXM = дихлорметан, DBU = 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен, DEAD = діетилазодикарбоксилат, DIAD = діізопропілазодикарбоксилат, DMAP = 4-диметиламінопіридин, DME = диметоксетан, DMEDA = N,N'-диметилетиленадіамін, ДМФА = N,N-диметилформамід, ДІПЕА = N,N-діізопропілетиламін, dppf = 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, EDC.HCl = N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид, EI = електронний удар, EPI = іонізація електророзпилюванням, EtOAc = етилацетат, EtOH = етанол, год = година(-и), FA = мурашина кислота, H₂O = вода, H₂SO₄ = сульфатна кислота, HATU = 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду гексафторфосфат, HBTU = O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат, HCl = хлорид гідрогену, HOBt = 1-гідрокси-1H-бензотриазол; ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія, iPrMgCl = хлорид ізопропілмагнію, I₂ = йод, ІПС = 2-пропанол, ISP = розпилення позитивних йонів (режим), ISN = розпилення негативних йонів (режим), K₂CO₃ = карбонат калію, KHCO₃ = гідрокарбонат калію, KI = йодид калію, KOH = гідроксид калію, K₃PO₄ = триосновний фосфат калію, LiAlH₄ або ЛАГ = алюмогідрид літію, LiHMDS = біс(триметилсиліл)амід літію, LiOH = гідроксид літію, MgSO₄ = сульфат магнію, хв. = хвилина(-и), мл = мілілітр, MPLC = рідинна хроматографія середнього тиску, МС = мас-спектр, МТБЕ = Метил трет-бутил етер, n-BuLi = n-бутиллітій, NaBH₃CN = ціаноборгідрид натрію, NaNH = гідрид натрію, NaHCO₃ = гідрокарбонат натрію, NaNO₂ = нітрит натрію, NaBH(OAc)₃ = триацетоксиборгідрид натрію, NaOH = гідроксид натрію, Na₂CO₃ = карбонат натрію, Na₂SO₄ = сульфат натрію, Na₂S₂O₃ = тиосульфат натрію, NBS = N-бромсукцинімід, n-BuLi = n-бутиллітій, NEt₃ = триетиламін (TEA), NH₄Cl = хлорид амонію, NMP = N-метил-2-піролідон, OAc = ацетокси, ТЗР = пропілфосфоновий ангідрид, ПЕ = петролейний етер, PG = захисна група, Pd-C = паладій на активованому вугіллі, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ = комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію (II) та дихлорметану, Pd₂(dba)₃ = трис(добензиліденацетон)дипаладій (0), Pd(OAc)₂ = ацетат паладію (II), Pd(OH)₂ = гідроксид

паладію, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ = тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), PTSA = п-толуолсульфонова кислота, R = будь-яка група, КТ = кімнатна температура, SFC = надкритична флюїдна хроматографія, S-PHOS = 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл, TBAI = йодид тетрабутиламонію, TEA = триетиламін, ТФК = трифтороцтова кислота, ТГФ = тетрагідрофуран, TMEDA = N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін, ZnCl_2 = хлорид цинку, Hal = галоген.

Сполуки формули I, де A, L, X, R¹, R², R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, можна синтезувати аналогічно наведеним у літературі способам та/або як зображено, наприклад, на Схемі 1a.

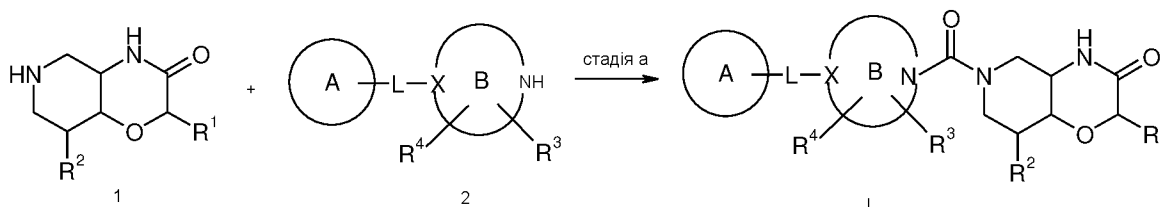


Схема 1a

Відповідно, 4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3-они 1 приводять у реакцію з проміжними сполуками 2 у присутності реагенту, що утворює сечовину, такого як біс(трихлорметил)карбонат, з використанням придатної основи й розчинника, наприклад, гідрокарбонату натрію в ДХМ, що дає сполуки формули I (стадія а). Додаткові реагенти, що утворюють сечовину, включають, проте не обмежуються ними, фосген, трихлорметилхлорформіат, (4-нітрофеніл)карбонат, 1,1'-карбонілдіімідазол або 1,1'-карбонілді-(1,2,4-триазол). Реакції цього типу й застосування цих реагентів широко описано в літературі (наприклад, G. Sartori et al., Green Chemistry 2000, 2, 140). Фахівець у цій галузі техніки розуміє, що порядок додавання реагентів може бути важливим для цього типу реакцій внаслідок реакційної здатності й стабільності проміжних карбамоїлхлоридів, а також для запобігання утворенню небажаних симетричних побічних продуктів сечовини.

Сполуки формули (I), де R¹, R², R³ і R⁴ є такими, як визначено в цьому документі, та де R⁷ являє собою Cl або Br, можуть бути додатково модифіковані відповідно до загального способу, висвітленого на Схемі 1b.

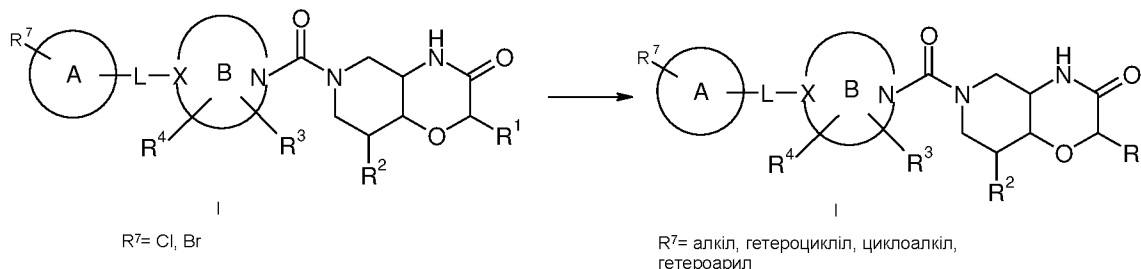


Схема 1b

Обробка сполук формули I, що містять бром- або хлорарил як A, в типових умовах реакції Сузукі-Міяури, реакції Бухвальда-Хартвіга або інші перехресні металоорганічні поєднання C-C або C-N, відомі у цій галузі, призводить до заміщених сполук формули I, де бром заміщений алкільним, гетероциклільним, циклоалкільним або гетероарильним фрагментом. Як правило, для цього потрібен відповідний партнер по реакції, такий як борна кислота, трифторборат калію, пінаколь боронат, амін або цинкоорганічна сполука, відповідний каталізатор, наприклад тетракіс (трифенілфосфін)паладій (0), $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ + Xantphos, cataCXium A Pd G2, RuPhos Pd G2, органічна або неорганічна основа, така як карбонат натрію, TEA, TMEDA або карбонат цезію в системі розчинників, такі як діоксан/вода, ДМФА або толуол/вода. Реакції зазвичай проводять при підвищеній температурі від 100 до 120°C в інертній атмосфері (аргон).

Проміжні сполуки 1 можуть бути синтезовані, як зображено, наприклад, на Схемі 2 та/або за аналогією з способами, описаними в літературі.

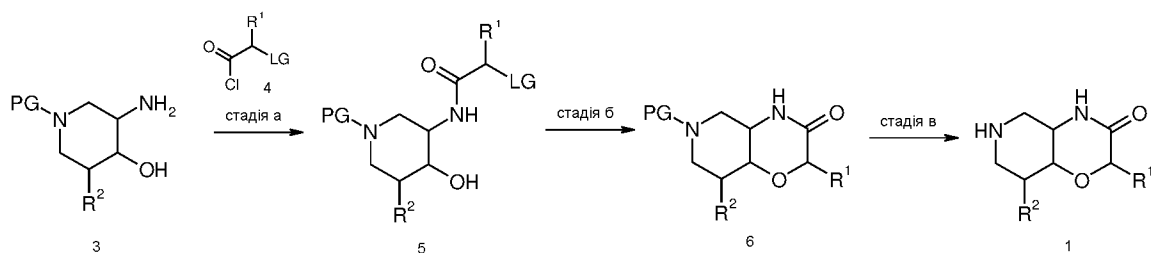


Схема 2

Отже, похідні 3-амінопіперидин-4-олу 3, в яких «PG» позначає придатну захисну групу, таку як захисна група Cbz або Boc, і R² є таким, як описано в цьому документі, можна ацилювати, наприклад, ацилхлоридами 4, в яких R¹ є таким, як описано в цьому документі, і «LG» позначає придатну відхідну групу (наприклад, Cl або Br), з використанням придатної основи, такої як карбонат натрію або калію, гідроксид натрію або ацетат натрію, у придатному розчиннику, такому як ТГФ, вода, ацетон або їх суміш, щоб отримати проміжні сполуки 5 (стадія а). Проміжні сполуки 4 або наявні у продажу, або можна отримати відповідно до літературних способів в ахіральній (R¹ = H), рацемічній (R¹ не являє собою H) або енантіомерно чистій формі (R¹ не являє собою H).

Проміжні сполуки 5 можна циклізувати з утворенням проміжних сполук 6 з використанням способів, добре відомих у цій галузі техніки, наприклад, обробкою 5 гідридом натрію в ТГФ або трет-бутоксидом калію в ІПС і воді (стадія б). Реакції цього типу описано в літературі (наприклад, Z. Rafinski et al., J. Org. Chem. 2015, 80, 7468; S. Dugar et al., Synthesis 2015, 47(5), 712; WO2005/066187).

Видалення захисної групи в проміжних сполуках 6 із застосуванням способів, відомих у цій галузі техніки (наприклад, групи Boc з використанням ТФК у ДХМ при температурах між 0 °C та кімнатною температурою, групи Cbz з використанням водню в присутності придатного каталізатору, такого як Pd або Pd(OH)₂ на вугіллі у придатному розчиннику, такому як MeOH, EtOH, EtOAc або їх суміші, та як описано, наприклад, у "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.), дає проміжні сполуки 1 (стадія в).

Проміжні сполуки 1 можна отримати у вигляді сумішей діастереомерів або енантіомерів, відповідно, або у вигляді окремих стереоізомерів в залежності від того, застосовують в їх синтезі рацемічні суміші чи енантіомерно чисті форми похідних цис- або транс-3-амінопіперидин-4-олу 3 і хлорангідриди 4 (коли R¹ не являє собою H). Якщо рацемізація відбувається у стереоцентрі, що несе R¹, під час перетворення 3 в 5 (стадія а) й/або 5 в 6 (стадія б), отримані діастереомери можуть бути розділені хроматографією (наприклад, ВЕРХ, хіральна ВЕРХ) або іншими способами, відовими в даній галузі техніки. Проміжні сполуки 3 наявні у продажу, та їх синтез також було описано в літературі (наприклад, WO2005/066187; WO2011/0059118; WO2016/185279). Оптично чисті проміжні сполуки з цис-конфігурацією 1B і 1C можна отримати, наприклад, відповідно до Схеми 3 за допомогою хірального розділення наявного у продажу рац-(4aR,8aS)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону (1A) (необов'язково у формі солі, такої як, наприклад, гідрохлоридна сіль) з використанням способів, відомих у цій галузі техніки, наприклад кристалізацією з діастереомерними солями або хіральною хроматографією (стадія а).

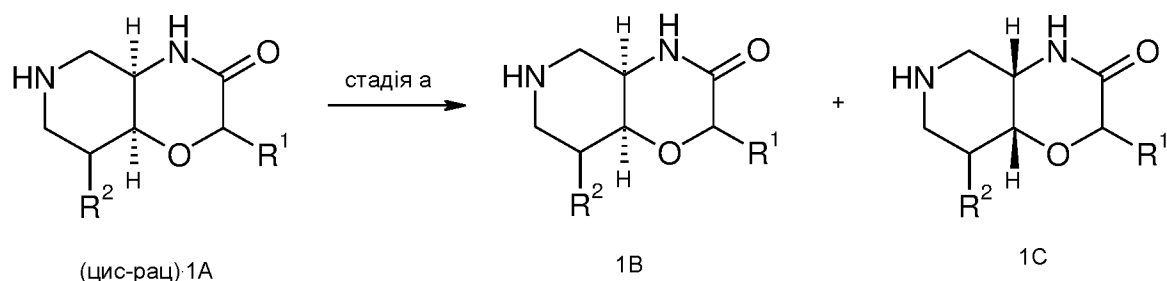
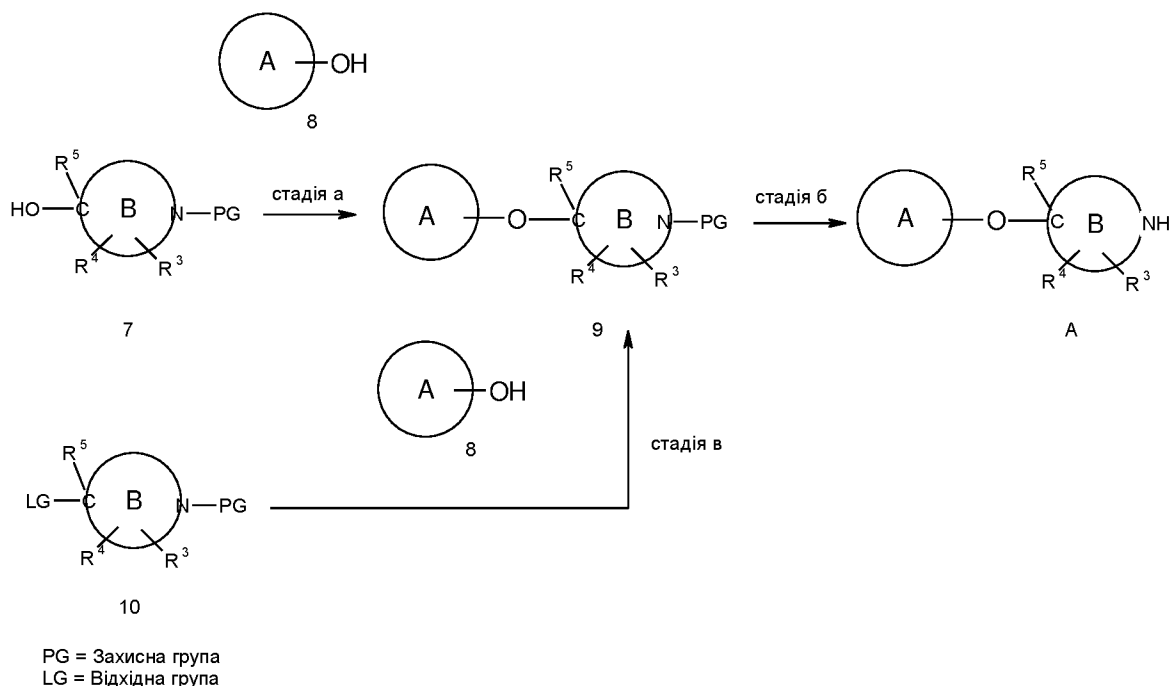


Схема 3

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу А. Проміжні сполуки типу А, в яких А, В, R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, і R⁵ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл або галоген-C₁₋₆-алкіл, можна отримати за

допомогою способів, добре відомих фахівцю у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітлених на Схемі 4.



5

Схема 4

Спіроциклічні сполуки 7, в яких PG означає відповідну захисну групу, таку як захисна група Boc, Cbz або Bn (наявна у продажу або отримана відповідно до літературних способів, наприклад Eur. J. Org. Chem. 2017, 36, 5316; Topics in Het. Chem. 2014, 35, 189; World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2014, 3(12), 536; Chem. Rev. 2014, 114(16), 8257-8322) можна піддавати реакції Міцунобу з проміжними сполуками 8, використовуючи придатний фосфін, наприклад трифенілфосфін і діалкілазодикарбоксилат, наприклад DEAD або DIAD, у придатному розчиннику, наприклад ТГФ, що дає проміжні сполуки 9 (стадія а). Реакції Міцунобу такого типу широко описані в літературі (наприклад, Org. Chem. Front. 2015, 2, 739; Chem. Rev. 2009, 109 (6), 2551).

Видалення захисної групи в проміжних сполуках 9 із застосуванням способів, відомих у цій галузі техніки наприклад, групи Boc з використанням ТФК у ДХМ або 4М НСl в діоксані при температурах між 0°C та кімнатною температурою, групи Bn або Cbz з використанням водню в присутності придатного каталізатору, такого як Pd або Pd(OH)₂ на вугіллі у придатному розчиннику, такому як MeOH, EtOH, EtOAc або їх суміші, та як описано, наприклад, у «Protective Groups in Organic Chemistry» T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.), дає проміжні сполуки A (стадія б).

Проміжні сполуки 9 можна альтернативно одержати шляхом алкілювання сполук 8 зі спіроциклічними похідними 10 (або наявними у продажу, або одержаними за способами, відомими у цій галузі техніки), в яких LG являє собою придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, OSO₂алкіл (наприклад, мезилат (метансульфонат), OSO₂фторалкіл (наприклад, трифлат (трифторметансульфонат) або OSO₂арил (наприклад, тозилат (п-толуолсульфонат), з використанням придатної основи у придатному розчиннику (наприклад, гідрид натрію в ДМФА) при температурах між 0 °C і температурою кипіння розчинника (стадія в).

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу В. Проміжні сполуки типу В, в яких A, B, R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, можна отримати за допомогою способів, добре відомих фахівцю у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітлених на Схемі 5.

35

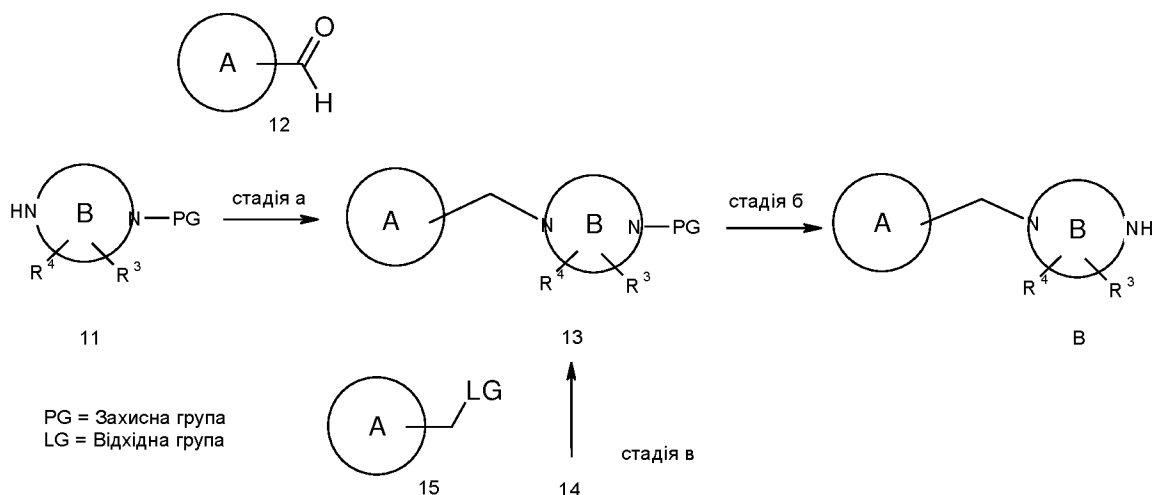


Схема 5

5 Сполуки типу 11 або наявні у продажу, або одержані за способами, відомими у цій галузі техніки, в яких PG означає відповідну захисну групу, таку як захисна група Boc, Cbz або Bn, можна піддавати реакції відновного амінування з альдегідами типу 12 з використанням придатного відновника й розчинника, таких як NaBH₃CN в MeOH, AcOH або їх суміші, або NaBH(OAc)₃ в DCE, ДХМ або ТГФ, що дає проміжні сполуки 13 (стадія а).

10 Видалення захисної групи у проміжних сполуках 13, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки В (стадія б).

15 Альтернативно, проміжні сполуки 13 можна одержати шляхом алкілювання сполук 11 сполуками 15 (наявних у продажу, або одержаних за способами, відомими у цій галузі техніки), в яких LG являє собою придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, OSO₂алкіл (наприклад, метансульфонат), OSO₂фторалкіл (наприклад, трифторметансульфонат) або OSO₂арил (наприклад, п-толуолсульфонат), з використанням придатної основи у придатному розчиннику (наприклад, NEt₃ або ДІПЕА в ACN) при температурах між 0°C і температурою кипіння розчинника (стадія в). Реакції такого типу відомі в даній галузі техніки й широко описані в літературі (наприклад, ARKIVOC 2005 (vi) 287-292).

20 У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу С, D або Е. Проміжні сполуки типу С, D або Е, в яких А, В, R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, можна отримати за допомогою способів, добре відомих фахівцю у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітлених на Схемі 6.

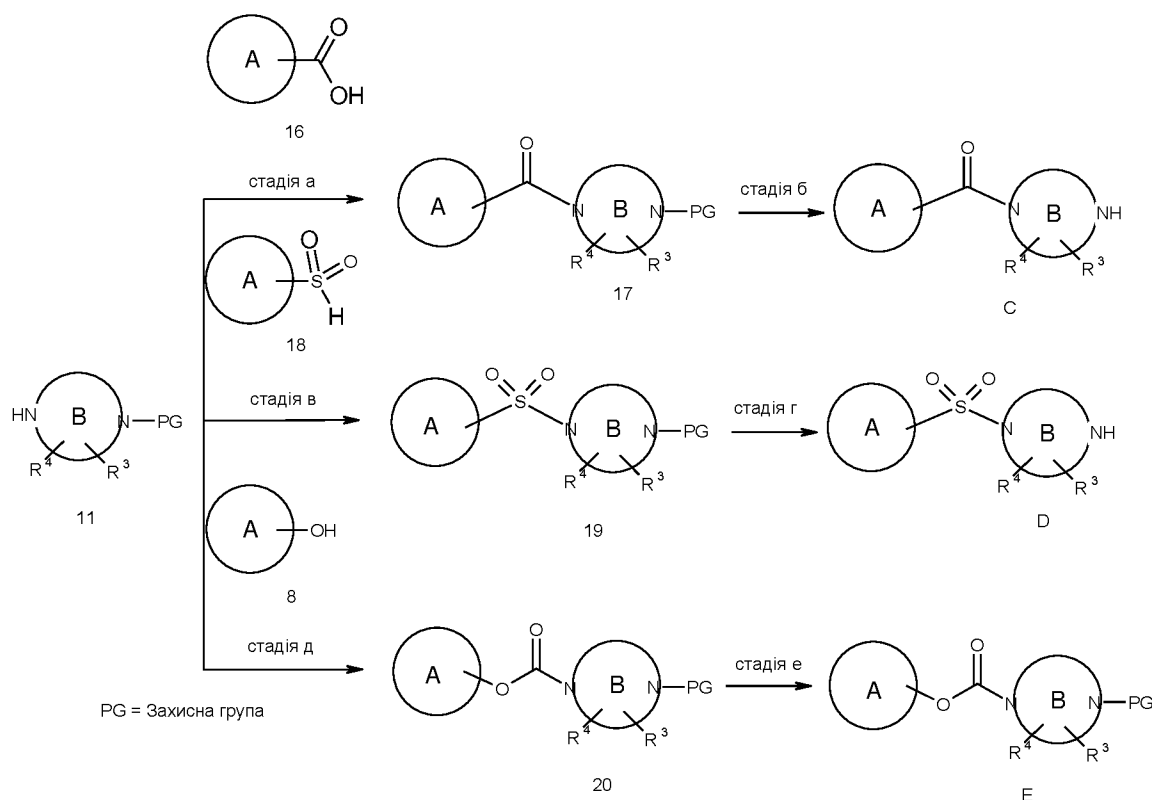


Схема 6

Сполуки типу 11, або наявні у продажу, або одержані за способами, відомими у цій галузі техніки, в яких PG означає відповідну захисну групу, таку як захисна група Boc, Cbz або Bn, можна ацилювати карбоновими кислотами 16, що дає проміжні сполуки 17 (стадія а). Амідні поєднання цього типу широко описані в літературі і можуть бути здійснені за допомогою реагентів для реакції поєднання, таких як CDI, DCC, HATU, HBTU, HOBT, TBTU, T3P, або реагенту Мукаями (наприклад, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1979, 18, 707) у відповідному розчиннику, такому як ДМФА, DMA, ДХМ або діоксан, необов'язково в присутності основи, наприклад NEt₃, ДІПЕА (основа Хеніга) або ДМАП.

Альтернативно, карбонові кислоти 16 можуть бути перетворені у їх хлориди кислот за допомогою обробки, наприклад тіонілхлоридом або оксалілхлоридом, чистим або необов'язково у розчиннику, такому як ДХМ. Реакція хлориду кислоти з проміжними сполуками 11 у відповідному розчиннику, такому як ДХМ або ДМФА, і основи, наприклад NEt₃, основа Хенігі, піридин, ДМАП або біс(триметилсилил)амід літію при температурах від 0 °C до температури кипіння розчинника або суміші розчинників дає проміжні сполуки 17 (стадія а).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 17, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки C (стадія б).

Сполуки типу 11 можуть бути сульфонільовані, наприклад, обробкою сульфонілхлоридами 18 (або наявними у продажу, або одержаними за способами, відомими у цій галузі техніки) з використанням відповідної основи й розчинника, такого як NEt₃ або піридину в ДХМ, щоб отримати проміжні сполуки 19 (стадія в).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 19, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки D (стадія г).

Сполуки типу 11 можна перетворити у відповідні карбамати 20, наприклад, спочатку взаємодією 11 з активуючим і карбонілюючим реагентом, таким як біс(трихлорметил)карбонат, з використанням відповідної основи й розчинника, такого як, наприклад, бікарбонат натрію в ДХМ, з подальшою реакцією проміжно утвореного карбамоїлхлориду зі спиртами типу 8 у присутності відповідної основи, такої як піридин або NEt₃, необов'язково при підвищених температурах (стадія д). Додаткові активуючі реагенти включають, проте не обмежуються ними, фосген, трихлорметилхлорформіат, (4-нітрофеніл)карбонат або 1,1'-карбонілдіімідазол. Синтез карбаматів добре відомий в даній галузі техніки і широко описаний в літературі (e.g. J. Med. Chem. 2015, 58(7), 2895).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 20, застосовуючи способи, відомі у цій

галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки Е (стадія е).

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу F, G і H. Проміжні сполуки F, G і H, в яких A, B, R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, і R⁵ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл або галоген-C₁₋₆-алкіл, можна отримати за допомогою способів, добре відомих у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітлений на Схемі 7.

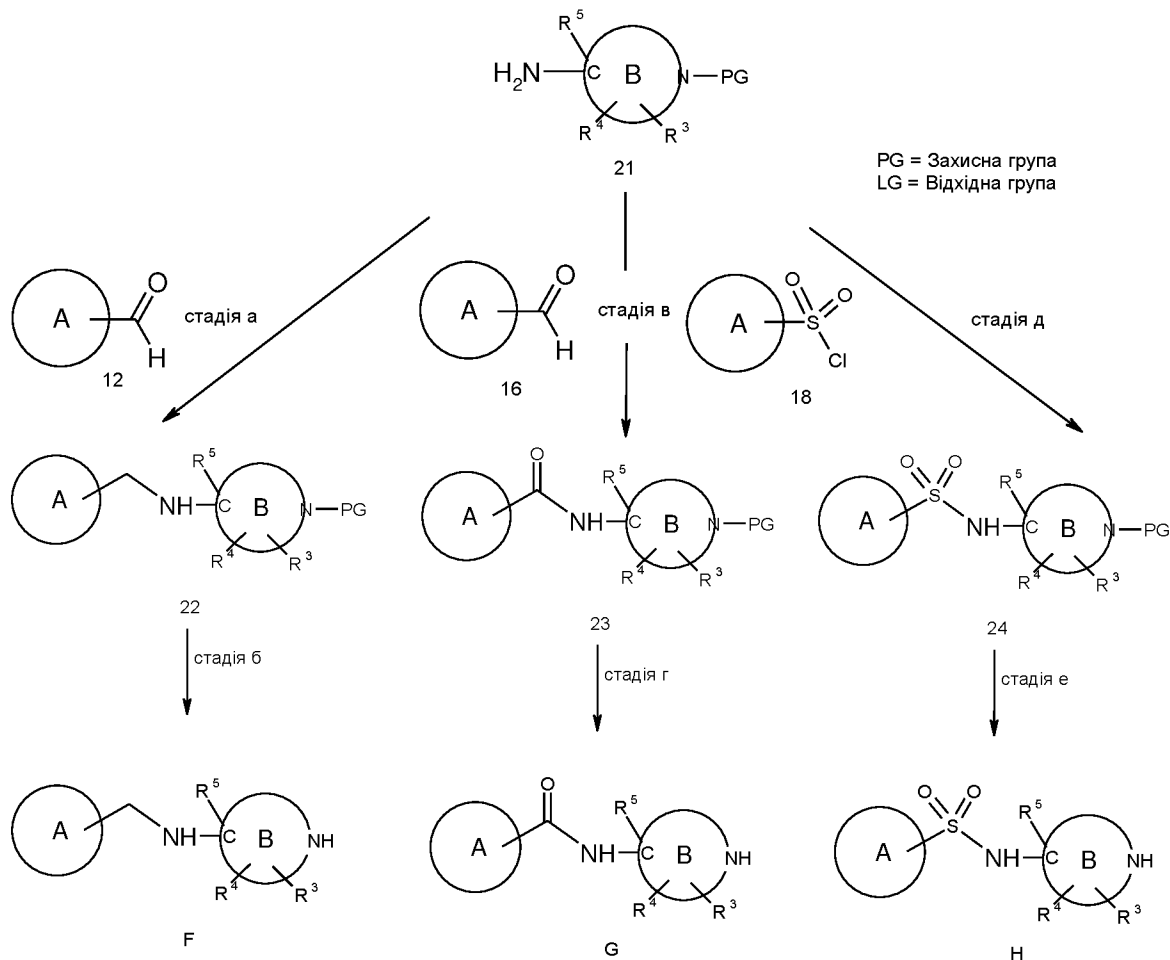


Схема 7

Проміжні сполуки 21, або наявні у продажу, або одержані за способами, відомими у цій галузі техніки, можуть бути перетворені в проміжні сполуки 22, наприклад, шляхом відновного амінування з використанням альдегідів 12 та із застосуванням умов, описаних на Схемі 5, стадії а (стадія а).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 22, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки F (стадія б).

Проміжні сполуки 21 можуть реагувати з карбоновими кислотами 16, з використанням, наприклад, умов, описаних на Схемі 6, стадії а, щоб отримати проміжні сполуки 23 (стадія в).

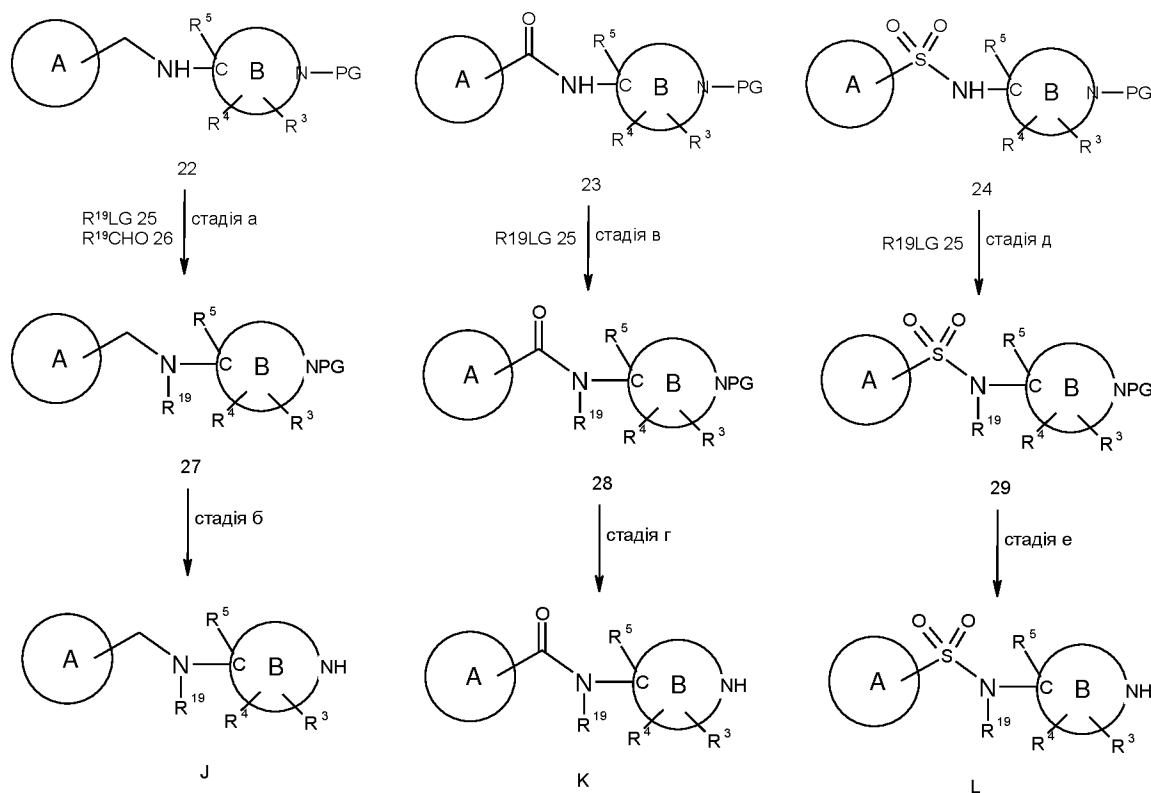
Видалення захисної групи у проміжних сполуках 23, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки G (стадія г).

Проміжні сполуки 21 можуть бути сульфонільовані, наприклад, обробкою сульфонілхлоридами 18 (або наявними у продажу, або одержаними за способами, відомими у цій галузі техніки) з використанням, наприклад, умов, описаних на Схемі 6, стадії в, з отриманням проміжних сполук 24 (стадія д).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 24, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки H (стадія е).

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу J, K і L. Проміжні сполуки типу J, K і L, в яких A, B, R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, і R⁵ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл і галоген-C₁₋₆-алкіл, а R¹⁹ являє собою гідроген або C₁₋₆-алкіл, можна отримати за способами, відомими у цій галузі техніки та як

ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітленій на Схемі 8.



PG = Захисна група

LG = Відхідна група

Схема 8

Проміжні сполуки 22 можуть бути перетворені в проміжні сполуки 27, наприклад, шляхом відновного амінування з використанням альдегідів 26 та із застосуванням умов, описаних на Схемі 5, стадії а (стадія а).

Альтернативно проміжні сполуки 22 можна алкілувати сполуками 25 типу $R^{20}LG$, в яких LG являє собою придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, метансульфонат, трифторметансульфонат або п-толуолсульфонат, з використанням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії в, для отримання проміжних сполук 27 (стадія а).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 27, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки J (стадія б).

Проміжні сполуки 22 можна алкілувати сполуками 25 типу $R^{20}LG$, в яких LG являє собою придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, метансульфонат, трифторметансульфонат або п-толуолсульфонат, з використанням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії в, для отримання проміжних сполук 28 (стадія в).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 28, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки K (стадія г).

Проміжні сполуки 24 можна алкілувати сполуками 25 типу $R^{20}LG$, в яких LG являє собою придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, метансульфонат, трифторметансульфонат або п-толуолсульфонат, з використанням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії в, для отримання проміжних сполук 29 (стадія д).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 29, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки L (стадія е).

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу M. Проміжні сполуки типу M, в яких, A, B, R^3 і R^4 є такими, як описано в цьому документі, і R^5 являє собою гідроген; C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкіл можна отримати за допомогою способів, добре відомих у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальних способах синтезу, висвітлених на Схемі 9.

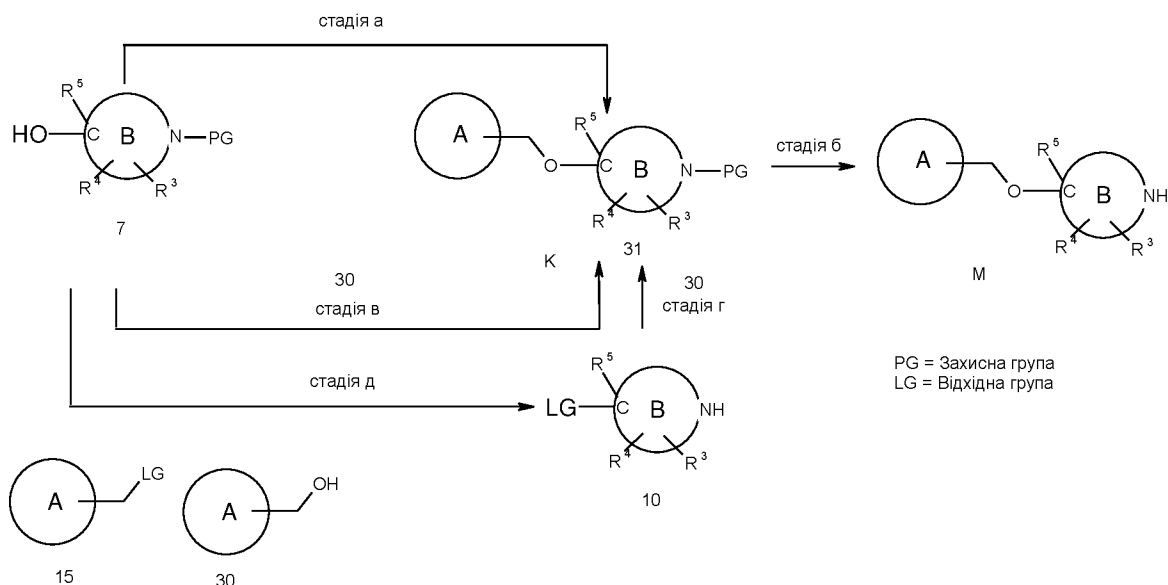


Схема 9

- 5 Спіроциклічні сполуки 7, в яких PG являє собою придатну захисну групу, можна алкілувати сполуками 15, в яких LG являє собою придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, метансульфонат, трифторметансульфонат або п-толуолсульфонат (одержані за способами, відомими у цій галузі техніки, наприклад, зі сполук 30) з використанням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії в, для отримання проміжних сполук 31 (стадія а).
- 10 Видалення захисної групи у проміжних сполуках 31, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки М (стадія б).
Альтернативно, проміжні сполуки 31 можна одержати з проміжних сполук 7 і сполук 30 шляхом реакції Міцунобу, із застосуванням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії а (стадія в).
- 15 Крім того, проміжні сполуки 31 також можна одержати шляхом алкілювання сполук 7 сполуками 10 і використанням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії в (стадія г).
- Проміжні сполуки 10, у свою чергу, можна синтезувати із сполук 7, перетворюючи гідрокси-групу на відповідну вихідну групу, таку як алкилгалогенід (наприклад, бром із використанням PBr₃, хлор із використанням SOCl₂) або алкіл- або арилсульфонат, такий як метансульфонат (з використанням мезилхлориду) або п-толуолсульфонату (з використанням хлористого хлориду). Реакції такого типу широко описані в літературі й добре відомі в даній галузі техніки.
- 20 У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу N. Проміжні сполуки типу N, в яких А, В, R³, R⁴ і R⁵ є такими, як описано в цьому документі, можна отримати за допомогою способів, добре відомих у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальних способах синтезу, висвітлених на Схемі 10.
- 25

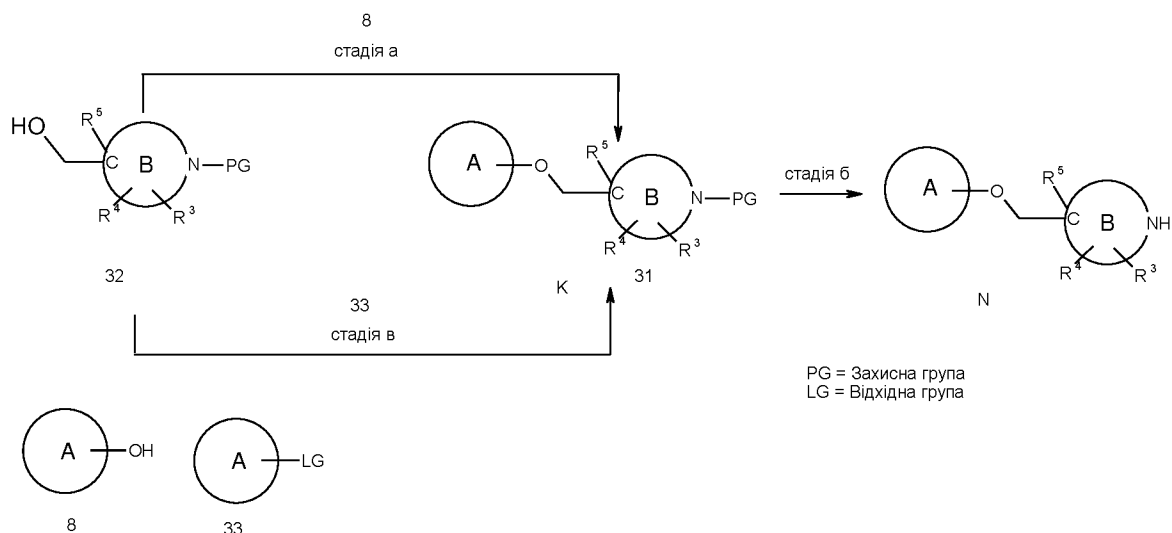


Схема 10

5 Сполуки типу 32, або наявні у продажу, або одержані за способами, відомими у цій галузі техніки, можна піддавати реакції Міцунобу з проміжними сполуками 8, із застосуванням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії а, для отримання проміжних сполук 34 (стадія а).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 34, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки N (стадія б).

10 Проміжні сполуки 34 можна альтернативно одержати шляхом алкілювання сполук 32 сполуками 33, в яких LG являє собою придатну вихідну групу, із застосуванням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії в (стадія в).

Проміжні сполуки N можна альтернативно одержати як ілюстративно наведено в загальних способах синтезу, висвітлених на Схемі 11.

15

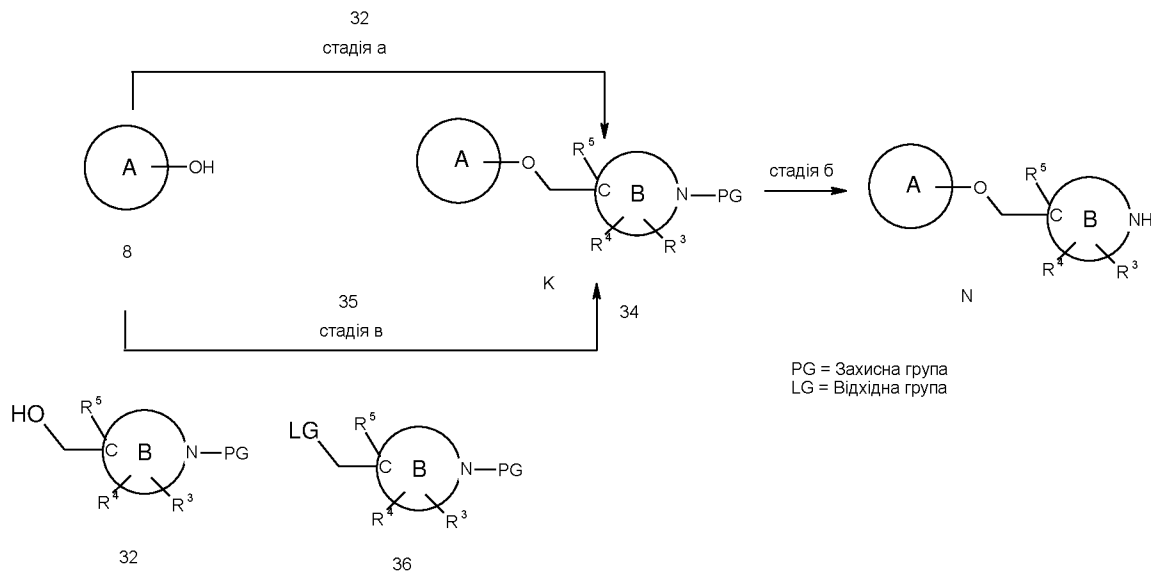


Схема 11

20 Сполуки 8 можна піддавати реакції Міцунобу з проміжними сполуками 32 з використанням умов, описаних на Схемі 4, стадії а, для отримання проміжних сполук 34 (стадія а).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 34, застосовуючи способи, відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 4, стадії б, дає проміжні сполуки N (стадія б).

25 Альтернативно сполуки 8 можна алкілювати сполуками 35, в яких LG означає придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, метансульфонат, трифторметансульфонат або п-толуолсульфонат, з використанням, наприклад, умов, описаних на Схемі 4, стадії в, для отримання проміжних сполук 34 (стадія в).

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу Р. Проміжні сполуки типу Р, в яких А, В, R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, і R⁵ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл або галоген-C₁₋₆-алкіл, можна отримати за допомогою способів, добре відомих фахівцю у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітлений на Схемі 12.

5

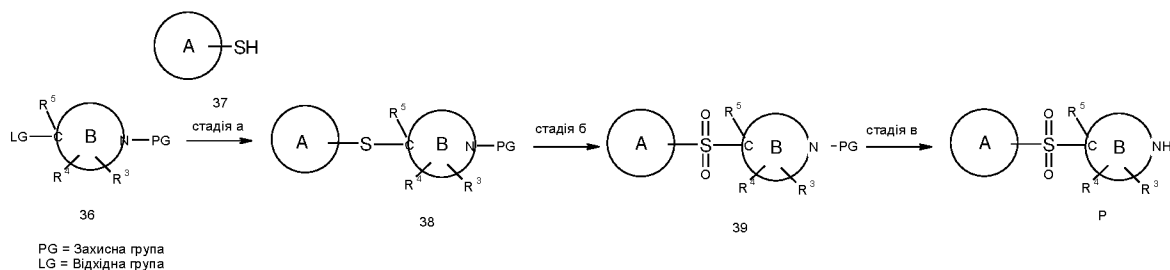


Схема 12

10

Спіроциклічні сполуки 38, в яких PG означає відповідну захисну групу, таку як захисна група Boc, Cbz або Bn (наявна у продажу або отримана відповідно до літературних способів, наприклад Eur. J. Org. Chem. 2017, 36, 5316; Topics in Het. Chem. 2014, 35, 189; World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2014, 3(12), 536; Chem. Rev. 2014, 114(16), 8257-8322) можна альтернативно одержати шляхом алкілювання тіолу 37 зі спіроциклічними похідними 36 (або наявними у продажу, або одержаними за способами, відомими у цій галузі техніки), в яких LG являє собою придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, OSO₂алкіл (наприклад, мезилат (метансульфонат), OSO₂фторалкіл (наприклад, трифлат (трифторметансульфонат) або OSO₂арил (наприклад, тозилат (п-толуолсульфонат), з використанням придатної основи у придатному розчиннику (наприклад, K₂CO₃ в ДМФА) при температурах між 0 °C й температурою кипіння розчинника (стадія а).

15

20

Проміжні сполуки 38 можна окиснювати до проміжних сполук 39, використовуючи придатні окиснюючі реагенти, такі як mCPBA, у придатному розчиннику (наприклад, у ДХМ) при температурах між 0 °C й температурою кипіння розчинника (стадія б).

25

Видалення захисної групи в проміжних сполуках 39 із застосуванням способів, відомих у цій галузі техніки наприклад, групи Boc з використанням ТФК у ДХМ або 4М HCl в діоксані при температурах між 0 °C й кімнатною температурою, групи Bn або Cbz з використанням водню в присутності придатного каталізатору, такого як Pd або Pd(OH)₂ на вугіллі у придатному розчиннику, такому як MeOH, EtOH, EtOAc або їх суміші, та як описано, наприклад, у «Protective Groups in Organic Chemistry» T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.), дає проміжні сполуки Р (стадія в).

30

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу Q. Проміжні сполуки типу Q, в яких А, В, R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, і R⁵ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл або галоген-C₁₋₆-алкіл, можна отримати за допомогою способів, добре відомих фахівцю у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітлений на Схемі 13.

35

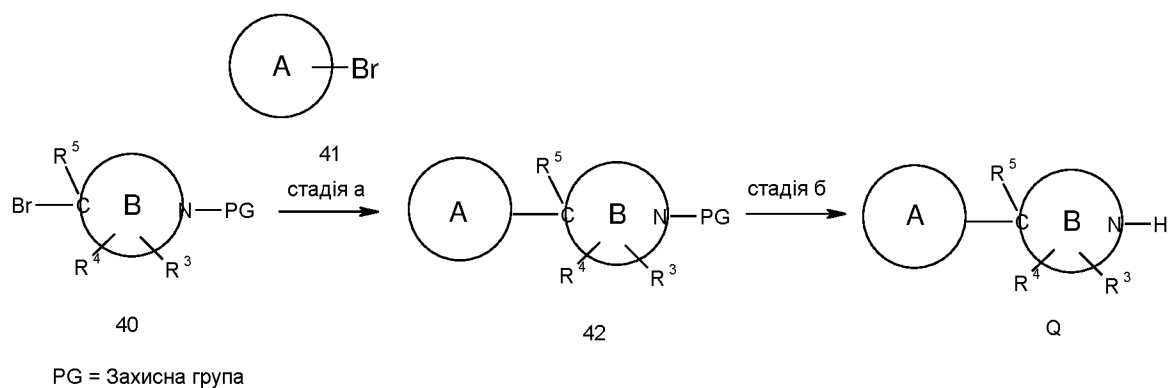


Схема 13

40

Альтернативно сполуки 40, функціоналізовані бромідом, можуть бути піддані перехресному електрофільному поєднанню з арил- або гетероарилбромідами 41 за умов опромінення лампою синього світла 420 нм з використанням відповідного фотокаталізатору, такого як $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ ([4,4'-біс(1,1-диметилетил)-2,2'-біпіридин-N1,N1']біс[3,5-дифтор-2-[5-(трифлуорметил)-2-піридиніл-N]феніл-С]іридій(III)гексафторфосфат), нікелевого каталізатору, такого як глім NiCl_2 (дихлор(диметоксиетан)нікель), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипіридил і трис(триметилсиліл)силану у присутності відповідної основи, такої як безводний карбонат натрію, у розчиннику, як ДМЕ. Реакції цього типу описані в літературі, наприклад, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 8084. (стадія а).

Видалення захисної групи у проміжних сполуках 42, застосовуючи способи, добре відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 12, стадії в, дає проміжні сполуки Q (стадія б).

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу R і S. Проміжні сполуки типу R і S, в яких A, B, R^3 і R^4 є такими, як описано в цьому документі, а R^5 являє собою гідроген, можна отримати за допомогою способів, добре відомих фахівцю у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітленій на Схемі 14.

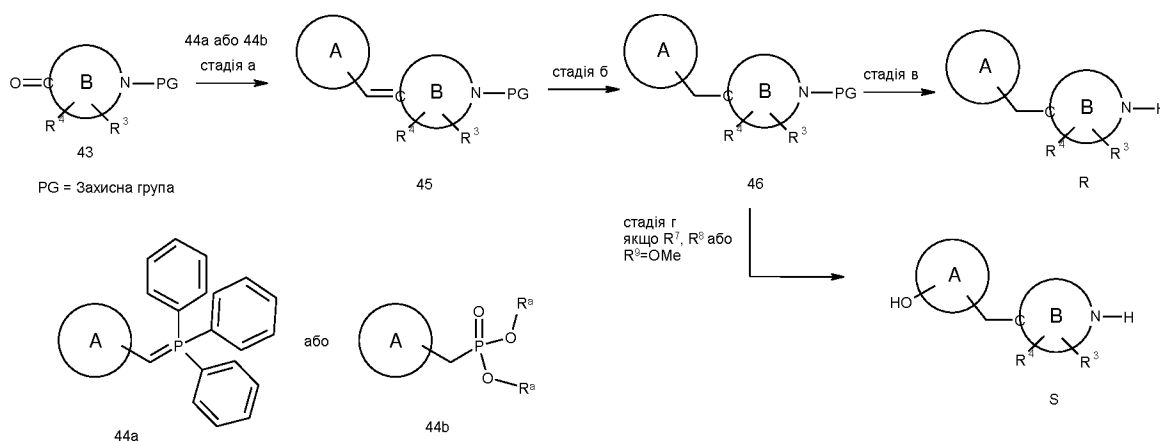


Схема 14

Кетони 43, або наявні у продажу, або одержані за способами, відомими у цій галузі техніки, можна піддавати, наприклад, реакції Віттіга з алкілідентрифенілфосфоранами типу 44а у придатному розчиннику, наприклад ТГФ, метил-ТГФ або ДМСО, що дає проміжні сполуки 45 (стадія а). Фосфорани 44а можна отримати шляхом обробки відповідних фосфонієвих солей придатною основою, наприклад BuLi , NaH або KOtBu , у придатному розчиннику, наприклад ТГФ, діоксан або метил-ТГФ, та можна виділити або використовувати *in situ*. Фосфонієві солі у свою чергу легко отримати з арил/гетероарил/гетероциклічно-заміщених алкілгалогенідів (причому галогенід являє собою Cl , Br і йод) і трифенілфосфіну у придатному розчиннику, наприклад толуені. Можна застосувати нагрівання для прискорення реакції або протікання реакції повністю (наприклад, H. J. Cristau, F. Plénat in PATAI'S Chemistry of Functional Groups, Editor(s): Frank R. Hartley, 07th August 2006, Series Editor(s): Prof. Saul Patai).

Альтернативно, проміжні сполуки 45 можна отримати за допомогою реакції Хорнера-Водмворта-Еммонса (HWE), використовуючи кетони 43 і фосфонати 44b, де R^a являє собою алкіл, наприклад метил або етил. Фосфонати 44b α -метилують *in situ*, використовуючи придатну основу і розчинник, наприклад NaH , $n\text{-BuLi}$ або KOtBu у ТГФ (стадія а). Фосфонати 44b легко отримати, використовуючи, наприклад, реакцію Арбузова шляхом алкілювання арил/гетероарил/гетероциклічного галогеніду (при цьому галогенід являє собою Cl , Br та йод) наявним у продажу триалкілфосфітом (наприклад, Chem. Rev. 1984, 84, 577).

Реакції олефінування обох типів широко описані в літературі (наприклад, Current Org. Chem. 2015, 19(9), page 744; Chem. Rev. 1989, 89(4), 863; Org. React. 1977, 25, 73; Liebigs Ann./Recueil 1997, 1283; Acc. Chem. Res. 1983, 16, 411).

Відновлення подвійного зв'язку в проміжних сполуках 45, використовуючи, наприклад, гідроген у присутності придатного каталізатору, наприклад паладію на активованому вугіллі, у

придатному розчиннику або суміші розчинників, наприклад EtOAc, MeOH або AcOH, дає сполуки 46 (стадія б).

Видалення захисної групи в проміжних сполуках 45 із застосуванням способів, відомих у цій галузі техніки (наприклад, групи Boc з використанням ТФК у ДХМ або 4М HCl в діоксані при температурах між 0 °C й кімнатною температурою, групи Cbz з використанням водню в присутності додатного каталізатору, такого як Pd або Pd(OH)₂ на вугіллі у додатному розчиннику, такому як MeOH, EtOH, EtOAc або їх суміші, та як описано, наприклад, у "Protective Groups in Organic Chemistry" T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.), дає проміжні сполуки R (стадія в).

Якщо метокси є одним із замісників A (R⁷, R⁸ або R⁹), деметилювання може призвести до гідроксизаміщених проміжних сполук S. Для цього потрібен реагент, такий як BBr₃, у відповідному розчиннику, такому як ДХМ, при температурах між 0 °C й температурою кипіння розчинника. Захисна група Boc також буде розщеплена в умовах реакції, що безпосередньо приводить до отримання проміжних сполук S (стадія г).

У деяких варіантах здійснення винаходу проміжні сполуки 2 являють собою проміжні сполуки типу T. Проміжні сполуки типу T, в яких A, B, R³ і R⁴ є такими, як описано в цьому документі, а X являє собою нітроген, можна отримати за допомогою способів, добре відомих фахівцю у цій галузі техніки, та як ілюстративно наведено в загальному способі синтезу, висвітлений на Схемі 15.

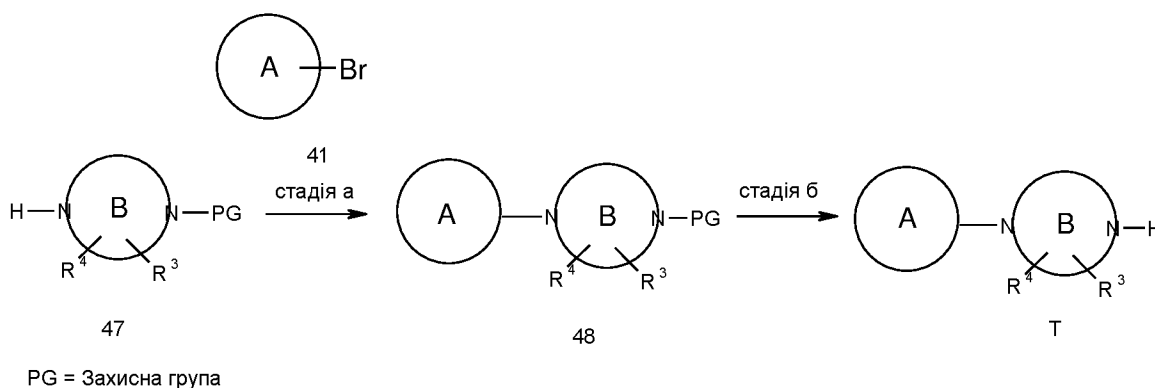


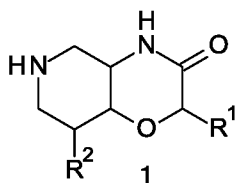
Схема 15

Обробка амінів 47 бромарилом або бромогетероарилом 41 в типових умовах реакції Бухвальда-Хартвіга або інші перехресні металоорганічні поєднання C-N, відомі в даній області техніки, призводить до отримання проміжних сполук 48. Як правило, для цього потрібна відповідна каталітична система, наприклад, PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ + Xantphos, cataCXium A Pd G2, RuPhos Pd G2, органічна або неорганічна основа, така як карбонат цезію або трет-бутоксид натрію, у розчиннику, такому як Діоксан або толуол. Реакції зазвичай проводять при підвищеній температурі від 70 до 120 °C в інертній атмосфері (стадія а).

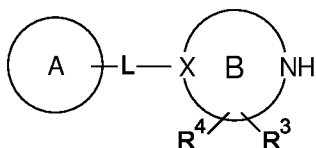
Видалення захисної групи у проміжних сполуках 48, застосовуючи способи, добре відомі у цій галузі техніки, і, наприклад, як описано на Схемі 12, стадії в, дає проміжні сполуки T (стадія б).

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб одержання сполук сечовини формули (I), описаних у цьому документі, та їх фармацевтично прийнятних солей, який включає:

(в) взаємодію першого аміну формули 1, де R¹ і R² є такими, як описано у цьому документі, переважно, де R¹ і R² являють собою гідроген,



з другим аміном 2, де A, B, L, X, R³ і R⁴ є такими, як описано у цьому документі,



2

у присутності основи та реагенту, що утворює сечовину, для утворення зазначеної сполуки формули (I); і за необхідності

(г) перетворення зазначеної сполуки формули (I) у її фармацевтично прийнятні солі.

В одному варіанті здійснення винаходу запропоновано спосіб відповідно до винаходу, в якому вказана основа являє собою гідрокарбонат натрію.

В одному варіанті здійснення винаходу запропоновано спосіб відповідно до винаходу, причому вказаний реагент, що утворює сечовину, вибирають з біс(трихлорметил)карбонату, фосгену, трихлорметилхлорформіату, (4-нітрофеніл)карбонату і 1,1'-карбонілдіімідазолу, переважно вказаний реагент, що утворює сечовину, являє собою біс(трихлорметил)карбонат.

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано сполуку формули (I), як описано в цьому документі, отриману відповідно до будь-якого зі способів, описаних у цьому документі.

Активність інгібування MAGL

Сполуки за цим винаходом являють собою інгібітори MAGL. Отже, в одному аспекті в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для інгібування MAGL у ссавця.

У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування у способі інгібування MAGL у ссавця.

У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано використання сполук формули (I), як описано в цьому документі, для виготовлення лікарського препарату для інгібування MAGL у ссавця.

У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб інгібування MAGL у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I), як описано в цьому документі.

Сполуки характеризували щодо активності інгібувати MAGL шляхом вимірювання ферментної активності MAGL, спостерігаючи за гідролізом 4-нітрофенілацетату, в результаті якого утворюється 4-нітрофенол, що поглинає при 405-412 нм (G.G. Muccioli, G. Labar, D.M. Lambert, Chem. Bio. Chem. 2008, 9, 2704-2710). Цей аналіз скорочено називають у цьому документі «аналіз з 4-NPA».

Аналіз з 4-NPA можна проводити в 384-лункових аналітичних планшетах (чорні з прозорим дном, незв'язуюча оброблена поверхня, Corning Ref. 3655) у загальному об'ємі 40 мкл. Розведення сполук виконували в 100 % ДМСО (VWR Chemicals 23500.297) у поліпропіленовому планшеті, послідовно розводячи у 3 рази, що давало кінцевий концентраційний діапазон в аналізі від 25 мкМ до 1,7 нМ. Сполуки, розведені до 1 мкл, (100% ДМСО) додавали до 19 мкл MAGL (рекомбінантний дикого типу) в буфері для аналізу (50 mM TRIS (GIBCO, 15567-027), 1 mM EDTA (Fluka, 03690-100 мл)). Планшети струшували протягом 1 хв. при 2000 об./хв. (Variomag Teleshake), а потім інкубували протягом 15 хв. при КТ. Для запуску реакції додавали 20 мкл 4-нітрофенілацетату (Sigma N-8130) в буфері для аналізу з 6% EtOH. Кінцеві концентрації в аналізі становили 1 нМ MAGL та 300 мкМ 4-нітрофенілацетату. Після струшування (1 хв., 2000 об./хв.) та інкубації протягом 5 хв. при КТ у перший раз вимірювали поглинання при 405 нм (Molecular Devices, SpectraMax Paradigm). Потім виконували друге вимірювання після інкубації протягом 80 хв. при КТ. З двох вимірювань розраховували кутовий коефіцієнт шляхом віднімання першого вимірювання від другого.

Альтернативно, сполуки характеризували за активністю інгібування MAGL шляхом визначення ферментної активності, спостерігаючи за гідролізом природного субстрату, 2-арахідоноілгліцерину, в результаті якого утворюється арахідонова кислота, за якою можна слідкувати за допомогою мас-спектрометрії. Цей аналіз скорочено називають у цьому документі «аналіз з 2-AG».

Аналіз з 2-AG проводили в 384-лункових аналітичних планшетах (PP, кат. № Greiner 784201) у загальному об'ємі 20 мкл. Розведення сполук виконували в 100 % ДМСО (VWR Chemicals 23500.297) у поліпропіленовому планшеті, послідовно розводячи у 3 рази, що давало кінцевий концентраційний діапазон в аналізі від 12,5 мкМ до 0,8 пМ. Сполуки, розведені до 0,25 мкл, (100% ДМСО) додавали до 9 мкл MAGL в буфері для аналізу (50 mM Трис (GIBCO,

15567-027), 1 мМ ЕДТА (Fluka, 03690-100 мл), 0,01% (об./об.) Твіну. Після струшування планшети інкубували протягом 15 хв. при КТ. Для запуску реакції додавали 10 мкл 2-арахідоноілгліцерину в буфері для аналізу. Кінцеві концентрації в аналізі становили 50 пМ MAGL і 8 мкМ 2-арахідоноілгліцерину. Після струшування та інкубації протягом 30 хв. при КТ реакційну суміш гасили додаванням 40 мкл ацетонітрилу, який містить 4 мкМ d8-арахідонової кислоти. Кількість арахідонової кислоти фіксували за допомогою проточної системи SPE (Agilent Rapidfire), під'єднаної до триквадрупольного мас-спектрометра (Agilent 6460). Картридж C18 SPE (G9205A) використовували у режимі для рідин ацетонітрил/вода. Мас-спектрометр використовували в режимі електророзпилення негативних йонів з наступними масовими переходами 303,1 → 259,1 для арахідонової кислоти і 311,1 → 267,0 для d8-арахідонової кислоти. Активність сполук розраховували на основі співвідношення інтенсивностей [арахідонова кислота / d8-арахідонова кислота].

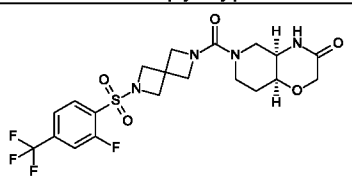
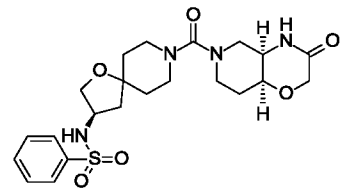
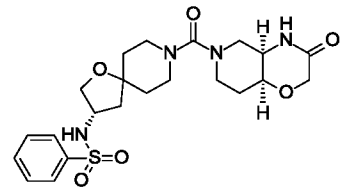
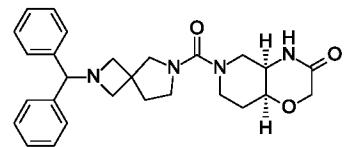
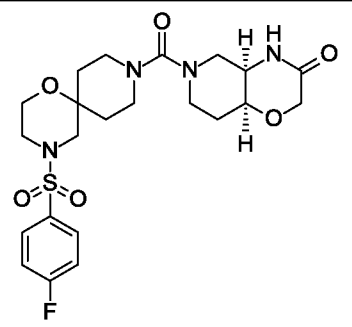
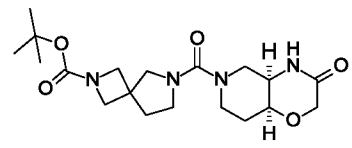
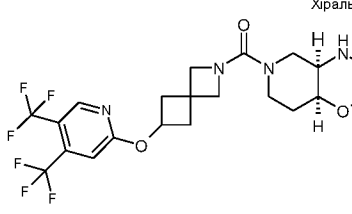
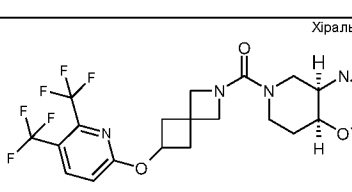
Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
1	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		4,5 ^[a]
2	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(Трифлуорметил)фенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		5,0 ^[a]
3	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		2,3 ^[a]
4	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметокси)фенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		3,0 ^[a]
5	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-(трифлуорметокси)фенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		0,6 ^[a]
6	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Метокси-5-(трифлуорметил)фенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		2,8 ^[a]
7	(4aR,8aS)-6-(6-(4-Хлор-2-(трифлуорметил)фенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		8,5 ^[a]

Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
8	(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорфенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		10,7 ^[a]
9	(4aR,8aS)-6-(6-(3-Фтор-5-(трифлуорметил)фенокси)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		12,5 ^[a]
10	(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенокси)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		0,8 ^[a]
11	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорбензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		19,8 ^[a]
12	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		15,7 ^[a]
13	(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		76,4 ^[a]
14	(4aR,8aS)-6-(7-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		268 ^[a]
15	(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		2032 ^[a]
16	(4aR,8aS)-6-(6-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		228 ^[a]

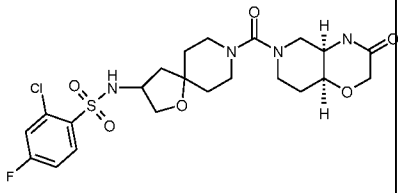
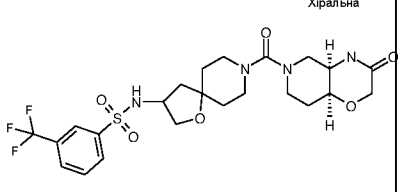
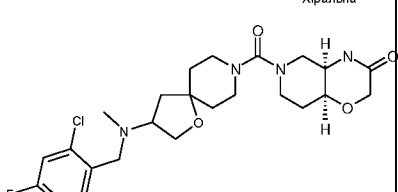
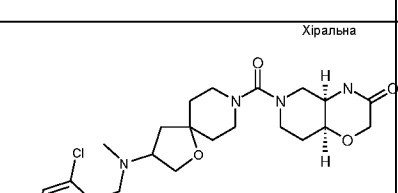
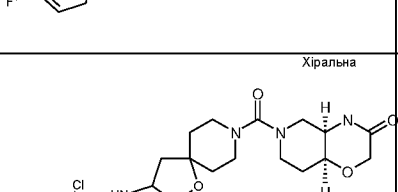
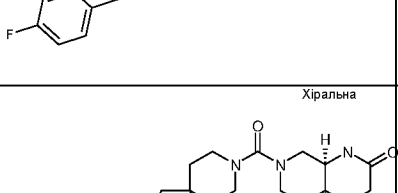
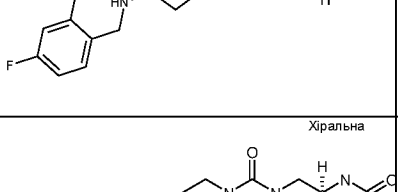
Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
17	(4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		768 ^[a]
18	рац-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід		316 ^[a]
19	рац-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід		821 ^[a]
20	рац-(4aR,8aS)-6-(2-Бензгідріл-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		2689 ^[b]
21	рац-(4aR,8aS)-6-(4-((4-флуорфеніл)сульфоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		836 ^[b]
Пром.сп.-1	рац-трет-Бутил 6-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат		539 ^[b]
22	(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-Біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		3,8 ^[a]
23	(4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		4,8 ^[a]

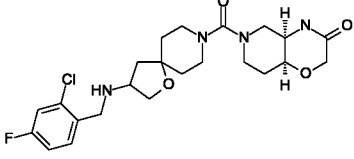
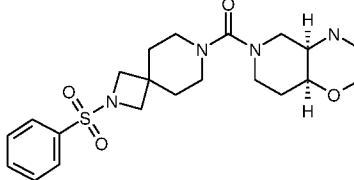
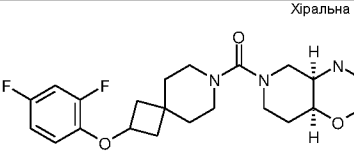
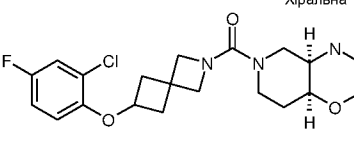
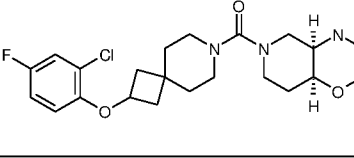
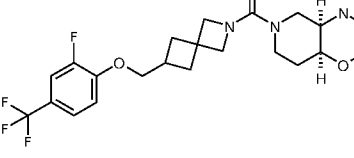
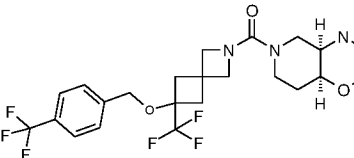
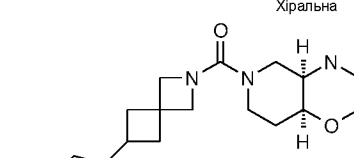
Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
24	2-Хлор-4-флуор-N-метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід	Хіральна 	20,9[a]
25	(4aR,8aS)-6-(6-((5-(Трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	28,9[a]
26	(4aR,8aS)-6-(6-((4-Метил-3-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	31,0[a]
27	(4aR,8aS)-6-(2-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	33,1[a]
28	(4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	36,4[a]
29	N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-4-(трифлуорметил)бензолсульфон амід	Хіральна 	47,5[a]
30	N-Метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід	Хіральна 	49,3[a]

Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
31	2-Хлор-4-флуор-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід	Хіральна 	51,3 ^[a]
32	N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-3-(трифлуорметил)бензолсульфон амід	Хіральна 	123,6 ^[a]
33	(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	129,3 ^[a]
34	(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	132,6 ^[a]
35	(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	182,1 ^[a]
36	(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	279,3 ^[a]
37	(4aR,8aS)-6-(2-((4-(Трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	389,1 ^[a]

Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
38	рац-(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		415,6 ^[a]
39	(4aR,8aS)-6-(2-(Фенілсульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		598,6 ^[b]
40	(4aR,8aS)-6-[2-(2,4-Дифлуорфеноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл]-4,4a,5,7,8,8a-гексагідропіридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону		11,3 ^[a]
41	(4aS,8aR)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		466,0 ^[a]
42	(4aR,8aS)-6-[2-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл]-4,4a,5,7,8,8a-гексагідропіридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону		2,1 ^[a]
43	(4aR,8aS)-6-[6-[[2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенокси]метил]-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]-4,4a,5,7,8,8a-гексагідропіридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону		1,0 ^[a]
44	(4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)окси)-6-(трифлуорметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		185,3
45	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		37,0

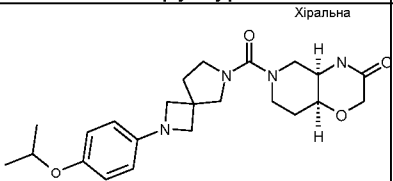
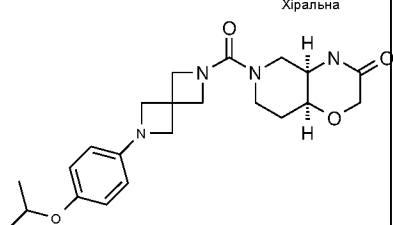
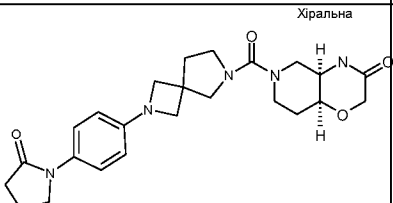
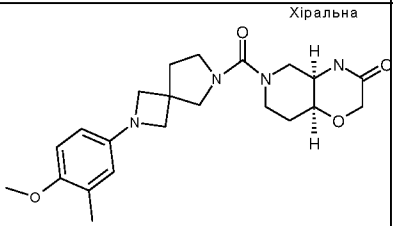
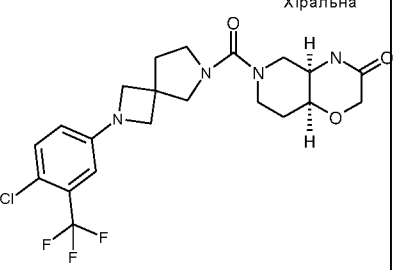
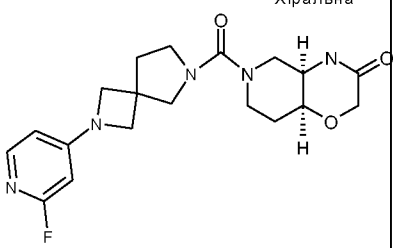
Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
46	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(пентафлуор-І6-сульфаніл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-Ь][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	14,5
47	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(трифлуорметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-Ь][1,4]оксазин-3(4Н)-ону		39,8
48	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-Ь][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	222,9
49	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-Ь][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	0,03
50	(4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-флуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-Ь][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	0,04
51	(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-Ь][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	0,17
52	(4aR,8aS)-6-(6-(2-метокси-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-Ь][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	0,03

Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
53	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	0,05
54	(4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфенокси)метил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	1,46
55	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	1038
56	(4aR,8aS)-6-(6-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	361
57	(4aR,8aS)-6-(2-(4-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	175
58	(4aR,8aS)-6-(2-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	70,7

Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
59	(4aR,8aS)-6-(2-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		297
60	(4aR,8aS)-6-(6-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		1587
61	(4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-окспіролідін-1-іл)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		2296
62	(4aR,8aS)-6-(2-(4-метокси-3-метилфеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		58,8
63	(4aR,8aS)-6-(2-(4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		15,9
64	(4aR,8aS)-6-(2-(2-флуорпіридин-4-іл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону		4968

Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
65	(4aR,8aS)-6-(6-(2,5-біс(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	1100
66	(4aR,8aS)-6-(6-((4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	194,9
67	(4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	67,1
68	(4aR,8aS)-6-(6-((3-хлор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	357,1
69	(4aR,8aS)-6-(6-((2,4-біс(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	213,9
70	(4aR,8aS)-6-(6-(2,6-Дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	Хіральна 	0,1

Таблиця 1

Приклад	Назва	Структура	IC ₅₀ MAGL [нМ]
71	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	0,1
72	(4aR,8aS)-6-(6-(2-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	0,2
73	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-гідроксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	0,1
74	(4aR,8aS)-6-(6-(2-гідроксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону	Хіральна 	0,5

[a]: виміряно в аналізі з 2-AG; [b]: виміряно в аналізі з 4-NPA; н/д: немає даних.

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі або естери, як описано в цьому документі, причому вказані сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі або естери мають IC₅₀ щодо інгібування MAGL нижче 25 мкМ, переважно нижче 10 мкМ, ще переважніше нижче 5 мкМ, як виміряно в аналізах MAGL, описаних в цьому документі.

В одному варіанті здійснення винаходу сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі або естери, як описано в цьому документі, мають значення IC₅₀ (інгібування MAGL) між 0,000001 мкМ та 25 мкМ, конкретні сполуки мають значення IC₅₀ між 0,000005 мкМ та 10 мкМ, додаткові конкретні сполуки мають значення IC₅₀ між 0,00005 мкМ і 5 мкМ, як виміряно в аналізах MAGL, описаних в цьому документі.

В одному варіанті здійснення винаходу в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі або естери, як описано в цьому документі, причому вказані сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі або естери мають IC₅₀ по відношенню до MAGL нижче 25 мкМ, переважно нижче 10 мкМ, ще переважніше нижче 5 мкМ, як виміряно в аналізі, що включає стадії:

а) приготування розчину сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або

естеру в ДМСО;

б) приготування розчину MAGL (рекомбінатного дикого типу) в буфері для аналізу (50 мМ трис(гідроксиметил)амінометану; 1 мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти);

в) додавання 1 мкл розчину сполуки зі стадії а) до 19 мкл розчину MAGL зі стадії б);

5 г) струшування суміші протягом 1 хв. при 2000 об./хв.;

д) інкубування протягом 15 хв. при КТ;

е) додавання 20 мкл розчину 4-нітрофенілацетату в буфері для аналізу (50 мМ трис(гідроксиметил)амінометану; 1 мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти, 6% EtOH);

є) струшування суміші протягом 1 хв. при 2000 об./хв.;

10 ж) інкубування протягом 5 хв. при КТ;

з) вимірювання поглинання суміші при 405 нм перший раз;

и) інкубування ще 80 хв. при КТ;

і) вимірювання поглинання суміші при 405 нм другий раз;

15 ї) віднімання поглинання, виміряного на стадії з), від поглинання, виміряного на стадії і), та розрахунок кутового коефіцієнту поглинання;

де:

і) концентрація сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі чи естеру в аналізі після стадії є) знаходиться в інтервалі від 25 мкМ до 1,7 нМ;

ii) концентрація MAGL в буфері для аналізу після стадії є) становить 1 нМ;

20 iii) концентрація 4-нітрофенілацетату в аналізі після стадії є) становить 300 мкМ; i

iv) стадії а)-ї) повторюють щонайменше 3 рази, кожен раз з відмінною концентрацією сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі чи естеру.

Застосування сполук за винаходом

25 В одному аспекті в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування як терапевтично активної речовини.

У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для лікування або профілактики нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця.

30 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для лікування або профілактики нейрозапалення та/або нейродегенеративних захворювань у ссавця.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для лікування або профілактики нейродегенеративних захворювань у ссавця.

35 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для лікування або профілактики раку у ссавця.

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії, гепатоцелюлярної карциноми, канцерогенезу товстої кишки, раку яєчників, нейропатичного болю, нейропатії, викликаной хіміотерапією, гострого болю, хронічного болю та/або спастичності, зв'язаної з болем, у ссавця.

45 У кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера та/або хвороби Паркінсона у ссавця.

В особливо кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для лікування або профілактики розсіяного склерозу у ссавця.

50 В одному аспекті в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці нейрозапалення та/або нейродегенеративних захворювань у ссавця.

55 В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці раку у ссавця.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці нейродегенеративних захворювань у ссавця.

60

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії, гепатоцелюлярної карциноми, канцерогенезу товстої кишки, раку яєчників, нейропатичного болю, нейропатії, викликаної хіміотерапією, гострого болю, хронічного болю та/або спастичності, зв'язаної з болем, у ссавця.

У кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера та/або хвороби Паркінсона у ссавця.

В особливо кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуки формули (I), як описано в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу у ссавця.

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики нейрозапалення та/або нейродегенеративних захворювань у ссавця.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики нейродегенеративних захворювань у ссавця.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики раку у ссавця.

У додатковому аспекті в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії, гепатоцелюлярної карциноми, канцерогенезу товстої кишки, раку яєчників, нейропатичного болю, нейропатії, викликаної хіміотерапією, гострого болю, хронічного болю та/або спастичності, зв'язаної з болем, у ссавця.

У кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера та/або хвороби Паркінсона у ссавця.

В особливо кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування сполук формули (I), як описано в цьому документі, для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики розсіяного склерозу у ссавця.

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб лікування або профілактики нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця, причому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки формули (I), як описано в цьому документі, ссавцю.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб лікування або профілактики нейрозапалення та/або нейродегенеративних захворювань у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I), як описано в цьому документі.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб лікування або профілактики нейродегенеративних захворювань у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I), як описано в цьому документі.

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії та/або болю у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I), як описано в цьому документі.

У кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера та/або хвороби Паркінсона у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I), як

описано в цьому документі.

В особливо кращому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб лікування або профілактики розсіяного склерозу у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I), як описано в цьому документі.

5 Фармацевтичні композиції та введення

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I), як описано в цьому документі, і терапевтично інертний носій.

10 Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі та естери можна використовувати як лікарські препарати (наприклад, у формі фармацевтичних препаратів). Фармацевтичні препарати можна вводити внутрішньо, наприклад перорально (наприклад, у формі таблеток, таблеток з оболонкою, драже, твердих та м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій), назально (наприклад, у формі назальних спреїв) або ректально (наприклад, у формі супозиторіїв). Проте, введення також можна здійснювати парентерально, наприклад внутрішньом'язово або внутрішньовенно (наприклад, у формі ін'єкційних розчинів).

15 Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі та естери можна обробляти разом з фармацевтично інертними неорганічними або органічними допоміжними речовинами для виготовлення таблеток, таблеток з оболонкою, драже та твердих желатинових капсул. Як такі допоміжні речовини для таблеток, драже та твердих желатинових капсул можна використовувати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі тощо.

Придатні допоміжні речовини для м'яких желатинових капсул являють собою, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді речовини та рідкі поліоли тощо.

Придатні допоміжні речовини для виготовлення розчинів та сиропів являють собою, наприклад, воду, поліоли, цукрозу, інвертований цукор, глюкозу тощо.

25 Придатні допоміжні речовини для ін'єкційних розчинів являють собою, наприклад, воду, спирти, поліоли, гліцерин, рослинні олії тощо.

Придатні допоміжні речовини для супозиторіїв являють собою, наприклад, природні або гідроґенізовані олії, воски, жири, напівтверді або рідкі поліоли тощо.

30 Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, речовини, що підвищують в'язкість, стабілізатори, змочувальні агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буферні агенти, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони також можуть містити інші терапевтично корисні речовини.

35 Дозування може варіюватися у широких діапазонах і буде звичайно пристосоване до окремих потреб у кожному конкретному випадку. Загалом, у випадку перорального введення прийнятною є добова доза приблизно від 0,1 мг до 20 мг на кг маси тіла, краще приблизно від 0,5 мг до 4 мг на кг маси тіла (наприклад, приблизно 300 мг на людину), переважно розділені на 1-3 окремі дози, які можуть, наприклад, складатися з однакових кількостей. Проте, зрозуміло, що верхня межа, наведена в цьому документі, може бути перевищена, коли продемонстровано, що це може бути показано.

40 Приклади

Винахід буде зрозумілішим на основі наступних прикладів. Проте не слід вважати, що формула винаходу обмежена обсягом прикладів.

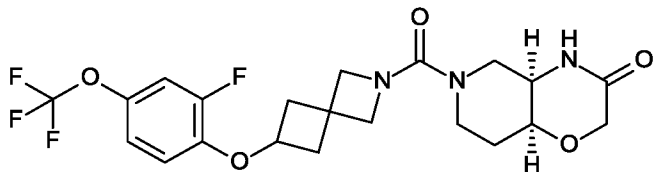
45 У випадку, якщо препаративні приклади отримані у вигляді суміші енантіомерів, чисті енантіомери можна розділити способами, описаними в цьому документі, або способами, відомими фахівцю в цій галузі техніки, такими як, наприклад, хіральна хроматографія (наприклад, хіральна SFC) або кристалізація.

Усі реакційні приклади та проміжні речовини отримані в атмосфері аргону, якщо не вказано інше.

50 Спосіб A1

Приклад 4

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону



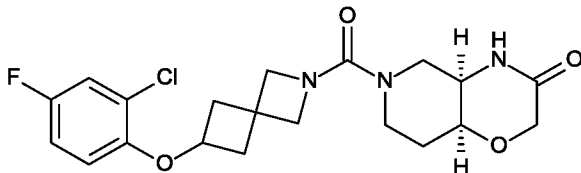
55 До розчину BB9 (143,7 мг, 284 мкмоль) в ACN (1,42 мл) додавали ДІПЕА (110 мг, 149 мкл,

851 мкмоль) і 4-нітрофеніл (4aR,8aS)-3-оксогексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6(5H)-карбоксилат (91,1 мг, 284 мкмоль, BB2a). Реакційний флакон піддавали перемішуванню при 80 °С протягом 4 годин. Неочищений матеріал очищали зворотньо-фазовою ВЕРХ, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (66,8 мг, 134 мкмоль, 47,3%) у вигляді білої твердої речовини. МС (EPI): $m/z = 474,3 [M+H]^+$.

Спосіб A2

Приклад 1

(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону

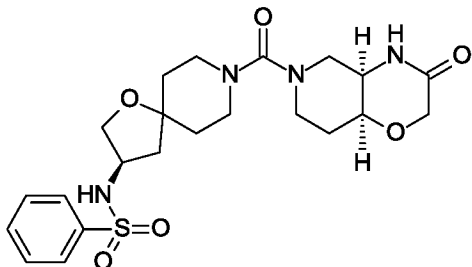


До розчину 6-(2-хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан трифторацетату (1026 мг, 2,31 ммоль, BB6) в ACN (11,5 мл) додавали ДІПЕА (895 мг, 1,21 мл, 6,92 ммоль) і 4-нітрофеніл (4aR,8aS)-3-оксогексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6(5H)-карбоксилат (816 мг, 2,54 ммоль, BB2a). Реакційний флакон піддавали перемішуванню при 80 °С протягом 2,5 год. Розчин випаровували. Залишок розчиняли у насиченому водному розчині NaHCO_3 (30 мл) і EtOAc (30 мл), і шари розділяли. Органічний шар один раз промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (30 мл). Комбіновані водні шари один раз екстрагували EtOAc (100 мл). Органічні шари один раз промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (100 мл) й сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували, обробляли силікагелем і випарювали. Сполуку очищали хроматографією на силікагелі з використанням колонки, 40 г і системи MPLC елююванням градієнтом n-гептан: EtOAc/EtOH 3/1 (від 70: 30 до 0: 100) і випарювали щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (841,2 мг, 1,94 ммоль, 84,3%). МС (EPI): $m/z = 424,4 [M+H]^+$.

Спосіб A3

Приклад 18

рац-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-оксооктагідро-2H-піrido [4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро [4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід



До крижаної суспензії біс(трихлорметил) карбонату (45,3 мг, 153 мкмоль) і NaHCO_3 (73,3 мг, 873 мкмоль) у ДХМ (1 мл) додавали (R)-N-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат (89,6 мг, 218 мкмоль, отриманий, як описано в US20170029390) однією порцією й суміш перемішували при КТ протягом ночі. Її охолоджували в крижаній бані й додавали рац-(4aR,8aS)-гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону дигідрохлорид (50 мг, 218 мкмоль, BB1) і ДІПЕА (113 мг, 152 мкл, 873 мкмоль). Суспензію перемішували при КТ протягом 4 год. Реакційну суміш виливали у воду і ДХМ, а шари розділяли. Водний шар двічі екстрагували ДХМ. Органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували, обробляли силікагелем і випарювали. Продукт очищали на препаративній ВЕРХ (колонка Gemini NX) з використанням градієнту ACN:вода (що містить 0,1% мурашиної кислоти) (20: 80 до 98: 2), щоб отримати необхідну сполуку у вигляді безбарвної смоли (0,025 г; 23,9%). МС (EPI): $m/z = 479,2 [M+H]^+$.

Спосіб A4

Приклад 22

Круглодонну колбу висушували нагрівальним феном при HV, знову наповнювали аргонем і завантажували біс(трихлорметил) карбонатом (39,9 мг, 134 мкмоль) і бікарбонатом натрію (64,5 мг, 768 мкмоль). Для отримання суспензії додавали ДХМ (2 мл). До суспензії додавали (4aR,8aS)-гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (30 мг, 192 мкмоль) при 0 °С. Суміш

перемішували при 0 °С протягом 5 хв. і при КТ протягом 20 годин. Додавали BB22 (84,6 мг, 192 мкмоль) і ДІПЕА (99,3 мг, 134 мкл, 768 мкмоль). Отриману брудно-білу суспензію перемішували при КТ протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у 5 мл H₂O й екстрагували ДХМ (2 x 10 мл). Органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ й концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10 г, 0% - 10% MeOH у DCM). Фракції об'єднували і випарювали для отримання продукту у вигляді білої піни, 69 мг, вихід 70%.

Спосіб А5

Хіральне розділення стереоізомерів за допомогою колонки NR

Два стереоізомери рац-(4aR,8aS)-6-(3-((2-хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (Приклади 33 і 34) розділяли препаративною хіральною ВЕРХ (колонка Reprosil Chiral NR) з використанням ізократичної суміші EtOH (що містить 0,05% NH₄OAc): н-гептан (40: 60). Абсолютна стереохімія ізомерів не визначена.

Спосіб А6

Хіральне розділення стереоізомерів за допомогою колонки OD

Два стереоізомери рац-(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (Приклад 38) розділяли препаративною хіральною ВЕРХ (колонка Reprosil Chiral OD) з використанням ізократичної суміші EtOH (що містить 0,05% NH₄OAc): н-гептан (40: 60). Абсолютна стереохімія ізомерів не визначена.

Спосіб А7

Препаративна HPLC: Колонка Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, час пробігу 15 хв., градієнт 25-45-60-100% ACN у воді + 0,1% HCOOH

Спосіб А8

Препаративна HPLC: Колонка YMC-Triart C18, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, час пробігу 11 хв., градієнт 30-50-60-100% ACN у воді + 0,1% HCOOH

Спосіб А9

Препаративна HPLC: Колонка Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, градієнт ACN у воді + 0,1% TEA

Спосіб А10

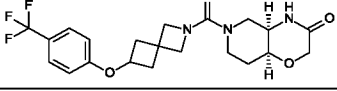
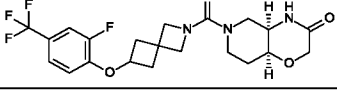
Препаративна HPLC: Колонка YMC-Triart C18, 12 нм, 5 мкм, 100 x 20 мм, час пробігу 11 хв., градієнт 30-40-60-100% ACN у воді + 0,1% TEA

Спосіб А11

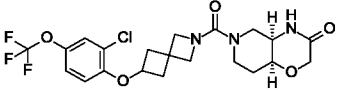
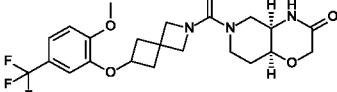
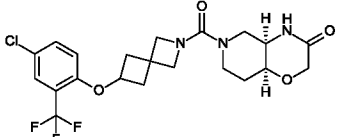
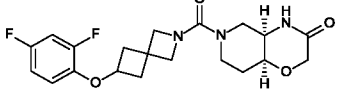
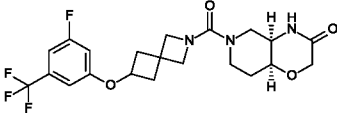
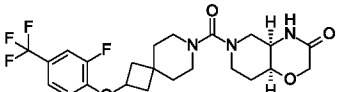
Препаративна HPLC: Колонка YMC-Triart C18, 12 нм, 5 мкм, 100 x 15 мм, час пробігу 11 хв., градієнт 30-35-50-100% ACN у воді + 0,1% HCOOH

Наступні приклади були підготовлені з відповідних будівельних блоків і способів, як зазначено в Таблиці 2.

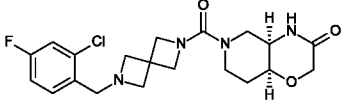
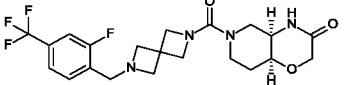
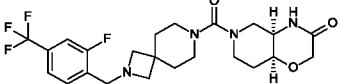
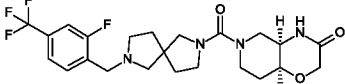
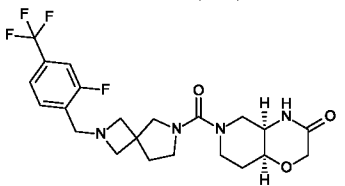
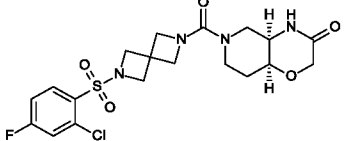
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
2	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(Трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB6	440,3 [M+H] ⁺	A1
3	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB7	458,4 [M+H] ⁺	A2

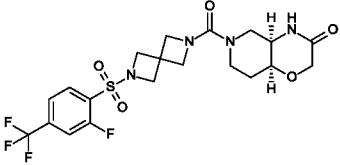
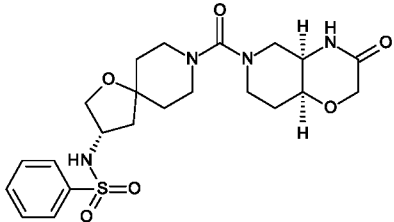
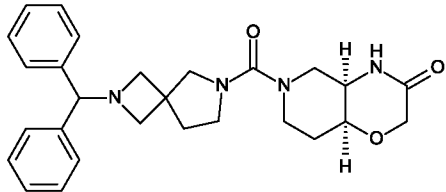
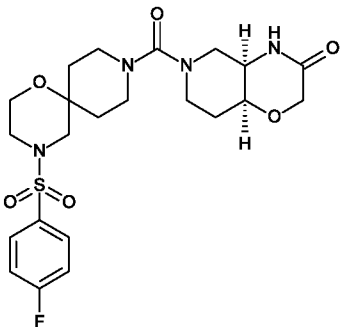
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
5	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB9	490,4 [M+H] ⁺	A1
6	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Метокси-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB10	470,3 [M+H] ⁺	A1
7	(4aR,8aS)-6-(6-(4-Хлор-2-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB11	474,3 [M+H] ⁺	A1
8	(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB12	408,3 [M+H] ⁺	A1
9	(4aR,8aS)-6-(6-(3-Фтор-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB13	458,4 [M+H] ⁺	A1
10	(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB14	486,4 [M+H] ⁺	A1 Нагріван ня протягом 14 год.

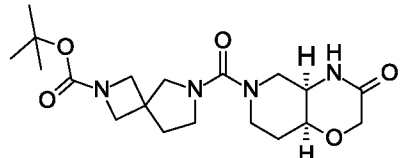
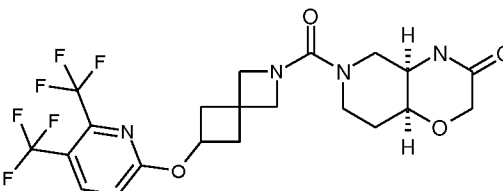
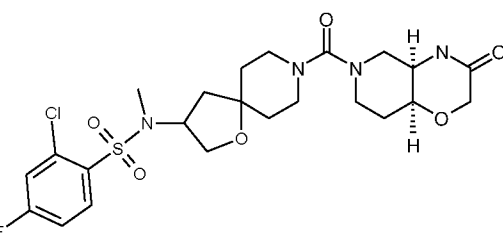
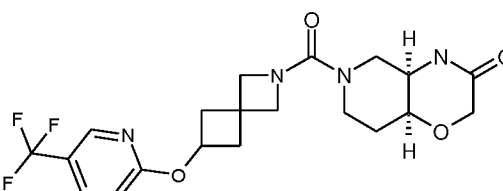
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
11	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорбензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB15	423,3 [M+H] ⁺	A1
12	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB16	457,3 [M+H] ⁺	A1
13	(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB17	485,4 [M+H] ⁺	A1
14	(4aR,8aS)-6-(7-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB18	485,4 [M+H] ⁺	A1
15	(4aR,8aS)-6-(2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB19	471,4 [M+H] ⁺	A1
16	(4aR,8aS)-6-(6-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 	BB2a i BB20	473,3 [M+H] ⁺	A1

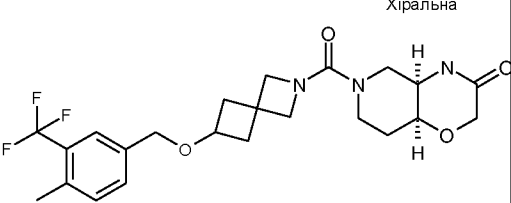
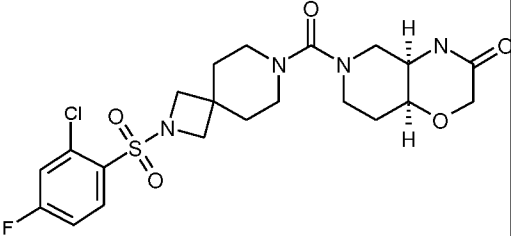
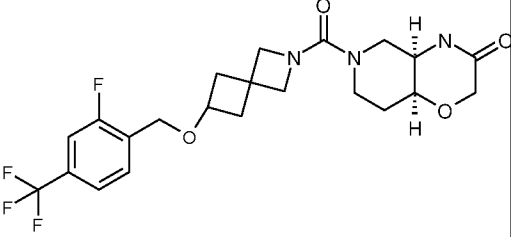
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
17	(4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону 	BB2a і BB21	507,3 [M+H] ⁺	A1
19	рац-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-оксооктагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід 	BB1 і (S)-N-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат (отриманий, як описано в US20170029390)	479,2 [M+H] ⁺	A3
20	рац-(4aR,8aS)-6-(2-Бензгідрил-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону 	BB1 і 2-Бензгідрил-2,6-діазаспіро[3.4]октан (CAS RN 1250443-61-8)	461,3 [M+H] ⁺	A3
21	рац-(4aR,8aS)-6-(4-((4-флуорфеніл)сульфоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону 	BB1 і 4-((4-флуорфеніл)сульфоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан 2,2,2-трифторацетат (отриманий, як описано в публікації заявки на патент США № 20170029390)	497,2 [M+H] ⁺	A3

Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
Про м.сп. -1	6-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат 	BB1 і трет-Бутил 2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат (CAS RN 885270-84-8)	395,2 [M+H] ⁺	A3
23	(4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a і BB23	509,16 [M+H] ⁺	A4
24	2-Хлор-4-флуор-N-метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід Хіральна 	BB1a і BB24	545,2 [M+H] ⁺	A4
25	(4aR,8aS)-6-(6-((5-(Трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a і BB25	441,18 [M+H] ⁺	A4

Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
26	(4aR,8aS)-6-(6-((4-Метил-3-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a і BB26	468,20 [M+H] ⁺	A4
27	(4aR,8aS)-6-(2-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a і BB27	501,1 [M+H] ⁺	A4
28	(4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a і BB28	472,2 [M+H] ⁺	A4

Таблиця 2

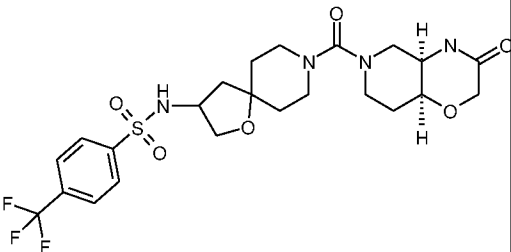
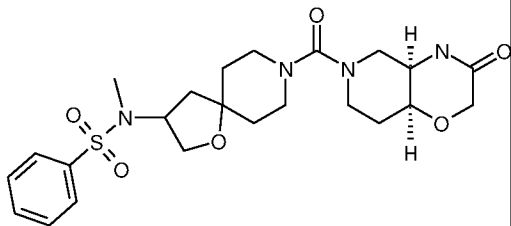
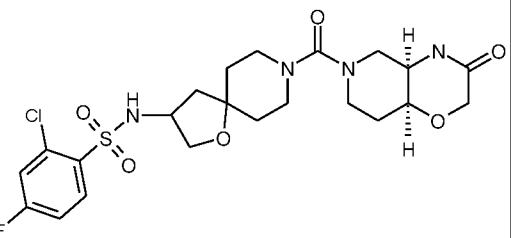
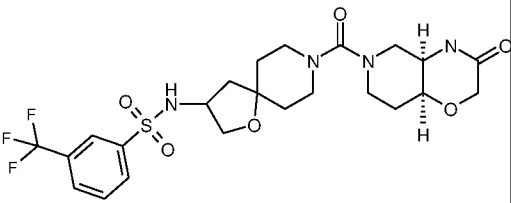
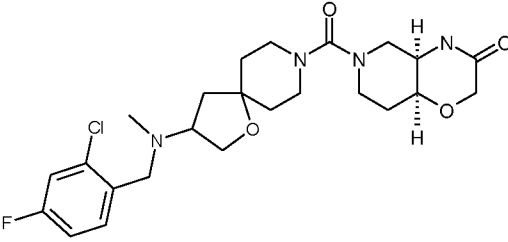
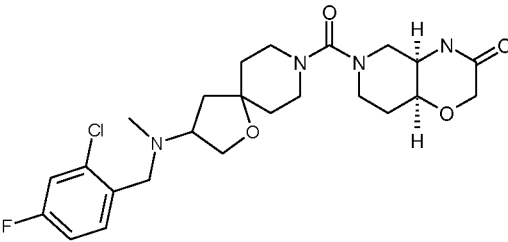
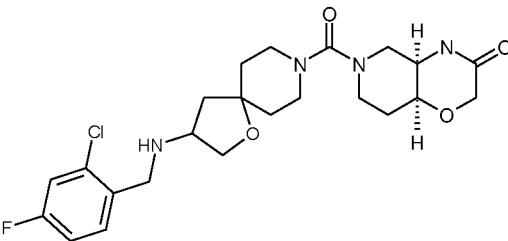
Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
29	N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-4-(трифлуорметил)бензолсульфонамід Хіральна 	BB1a і BB29	547,2 [M+H] ⁺	A4
30	N-Метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід Хіральна 	BB1a і BB30	493,2 [M+H] ⁺	A4
31	2-Хлор-4-флуор-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід Хіральна 	BB1a і BB31	531,2 [M+H] ⁺	A4
32	N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-3-(трифлуорметил)бензолсульфонамід Хіральна 	BB1a і BB32	547,3 [M+H] ⁺	A4

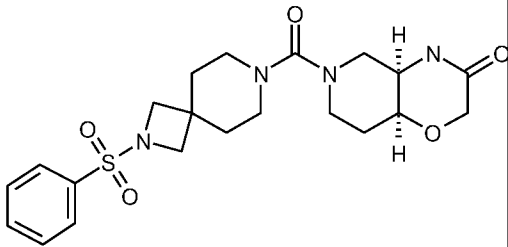
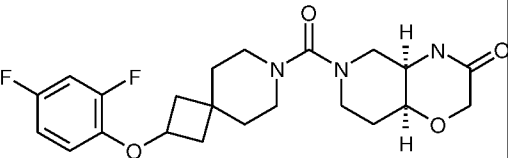
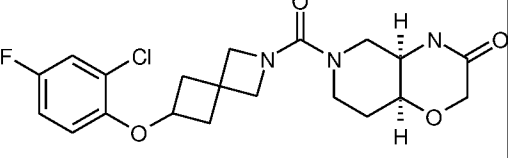
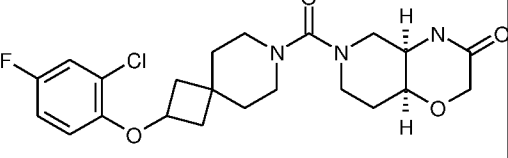
Таблица 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
33	(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (Епімер А) Хіральна 	BB1a і BB33	495,22 [M+H] ⁺	А4, з наступною хіральною ВЕРХ; Спосіб А5
34	(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (Епімер В) Хіральна 	BB1a і BB33	495,22 [M+H] ⁺	А4, з наступною хіральною ВЕРХ: Спосіб А5
35	(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Епімер А Хіральна 	BB1a і BB34	481,2 [M+H] ⁺	А4, з наступною хіральною ВЕРХ: Спосіб А6

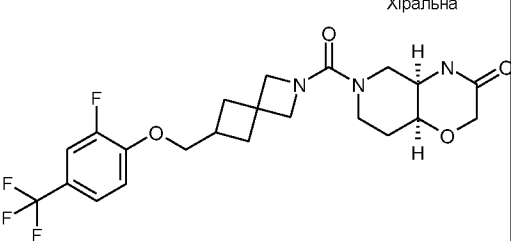
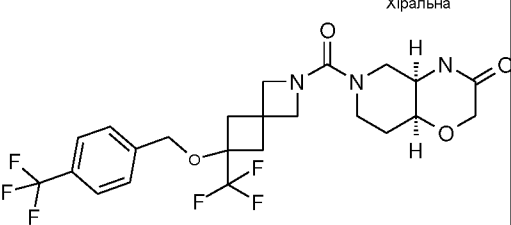
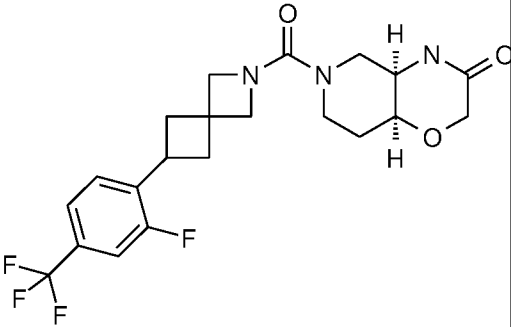
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
36	(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Епімер В Хіральна	BB1a і BB34	481,2 [M+H] ⁺	А4, з наступною хіральна ВЕРХ: Спосіб А6
37	(4aR,8aS)-6-(2-((4-(Трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна	BB1a і BB35	517,1 [M+H] ⁺	А4
38	рац-(4aR,8aS)-6-(3-((2-Хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону	BB1a і BB34	481,2 [M+H] ⁺	А4

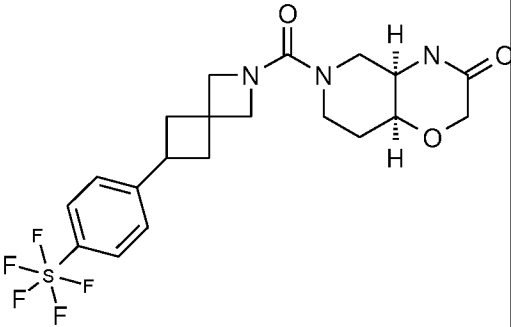
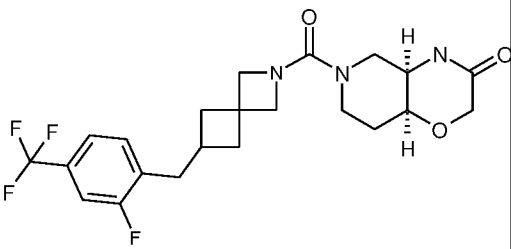
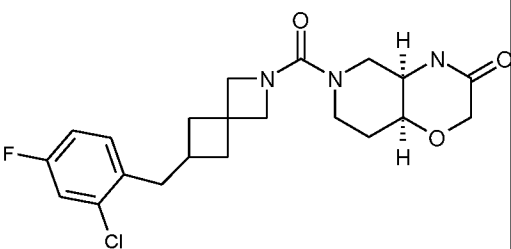
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
39	(4aR,8aS)-6-(2-(Фенілсульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a і BB36	449,1 [M+H] ⁺	A4
40	(4aR,8aS)-6-[2-(2,4-дифлуорфеноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл]-4,4a,5,7,8,8a-гексагідропіридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону Хіральна 	BB1a і BB37	436,3 [M+H] ⁺	A4
41	(4aS,8aR)-6-(6-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1b і BB5	424,2 [M+H] ⁺	A2
42	(4aR,8aS)-6-[2-(2-хлор-4-флуорфеноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл]-4,4a,5,7,8,8a-гексагідропіридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону Хіральна 	BB1a і BB38	452,8 [M+H] ⁺	A4

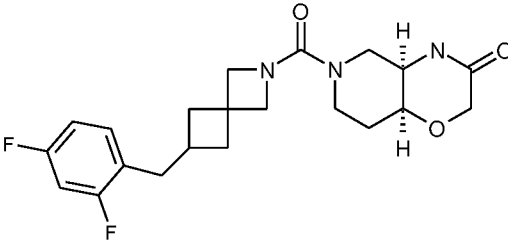
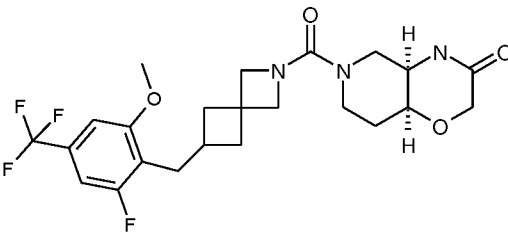
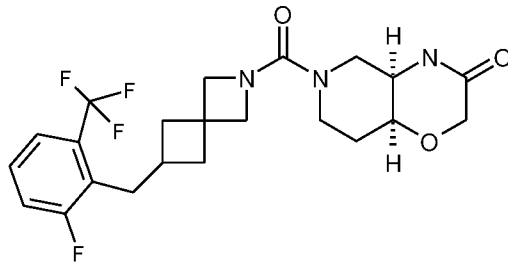
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
43	(4aR,8aS)-6-[6-[[2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенокси]метил]-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]-4,4a,5,7,8,8a-гексагідропіrido[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону Хіральна 	BB1a і BB39	472,19 [M+H] ⁺	A4
44	(4aR,8aS)-6-(6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)окси)-6-(трифлуорметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a і BB40	540,17 [M+H] ⁺	A3
45	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	Bb1a і BB41	442,17 [M+H] ⁺	A4 + A7

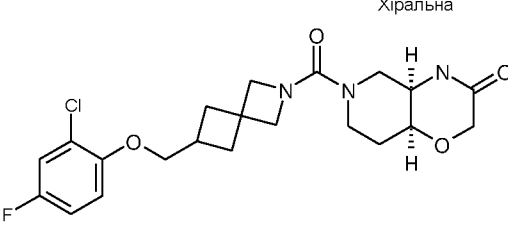
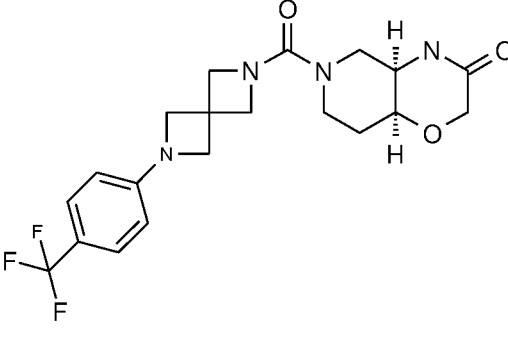
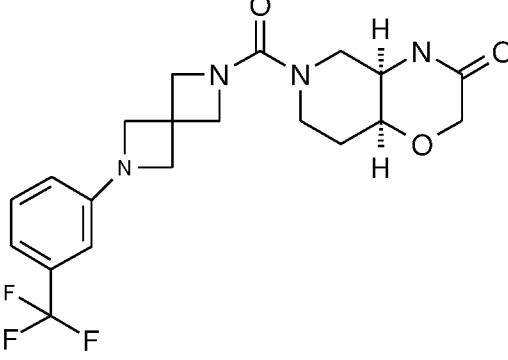
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
46	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(пентафлуор-І6-сульфаніл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a й CAS 2059985-86-1	482,15 [M+H] ⁺	A3 + A8
49	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a і BB42	456,19 [M+H] ⁺	A4
50	(4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-флуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a і BB43	422,16 [M+H] ⁺	A4

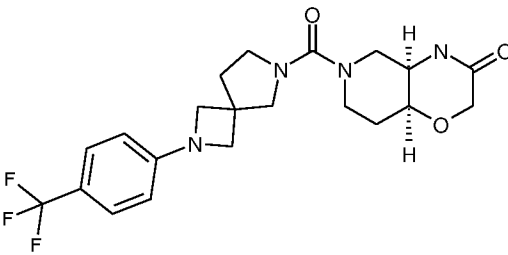
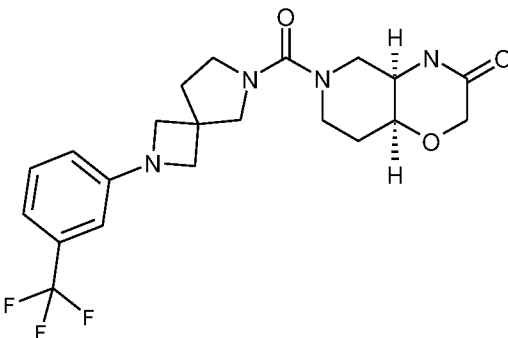
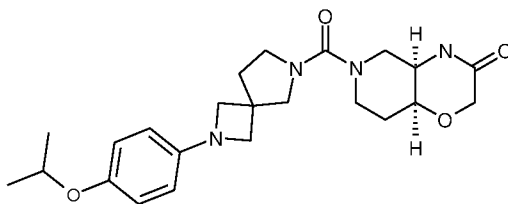
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
51	(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a і BB44	406,19 [M+H] ⁺	A4
52	(4aR,8aS)-6-(6-(2-метокси-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a і BB45	468,21 [M+H] ⁺	A4
53	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a і BB46	456,19 [M+H] ⁺	A4

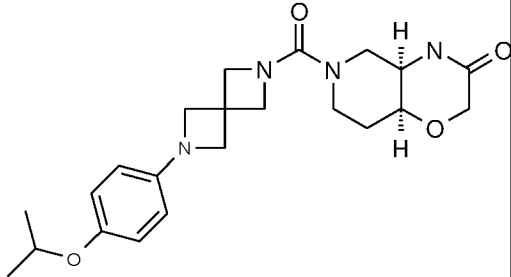
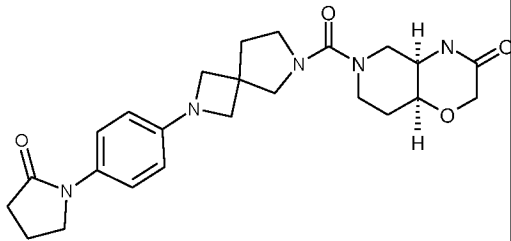
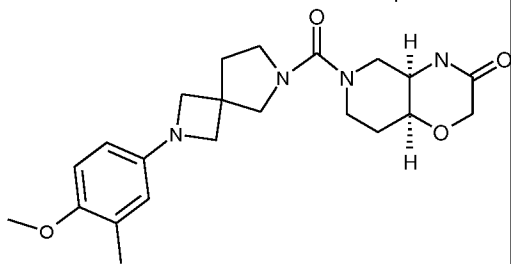
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
54	(4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфенокси)метил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a і BB47	438,2 [M+H] ⁺	A4 + A9
55	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a і CAS 1609024-22-7	425,1 [M+H] ⁺	A4 + A10
56	(4aR,8aS)-6-(6-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a + BB48	425,1 [M+H] ⁺	A4 + A8

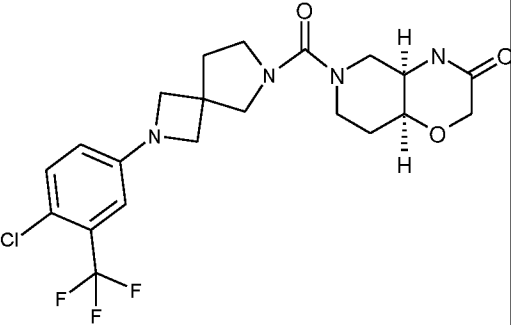
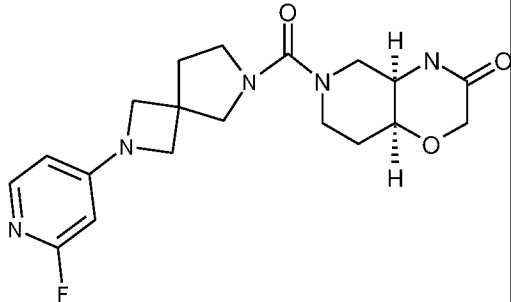
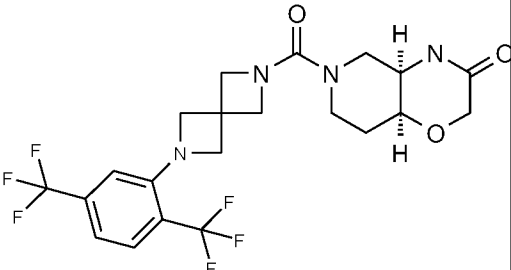
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
57	(4aR,8aS)-6-(2-(4-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	Bb1a + CAS 1785600-00-1	439,3 [M+H] ⁺	A4 + A9
58	(4aR,8aS)-6-(2-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	Bb1a + CAS 1782337-64-7	439,3 [M+H] ⁺	A4 + A9
59	(4aR,8aS)-6-(2-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	Bb1a + CAS 1785235-75-7	429,3 [M+H] ⁺	A4 + A11

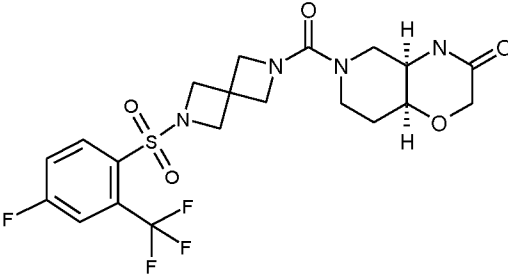
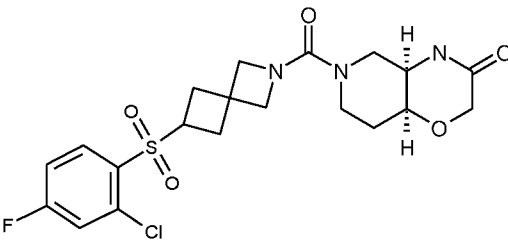
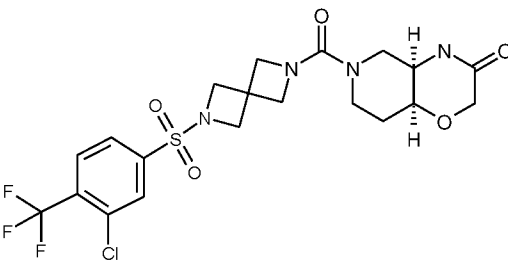
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
60	(4aR,8aS)-6-(6-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-<i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB2a + BB49	415,3 [M+H] ⁺	A1 + A10
61	(4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-окспіролідін-1-іл)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-<i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB2a + BB50	454,3 [M+H] ⁺	A1 + A7
62	(4aR,8aS)-6-(2-(4-метокси-3-метилфеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-<i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB2a + BB51	415,3 [M+H] ⁺	A1 + A10

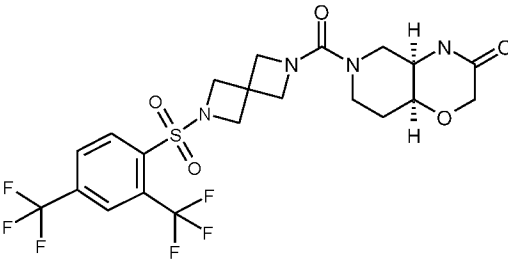
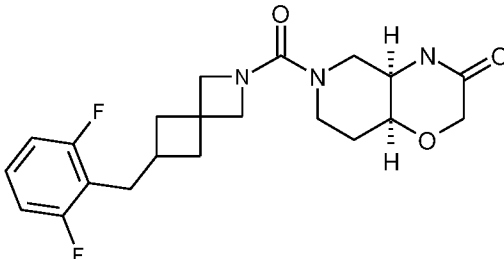
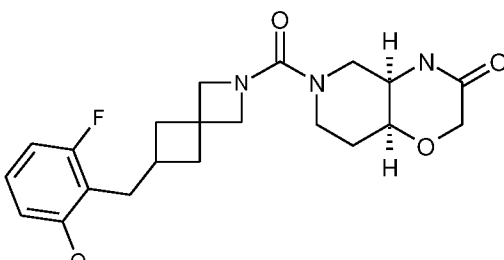
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
63	(4aR,8aS)-6-(2-(4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB2a + BB52	473,2 [M+H] ⁺	A1 + A7
64	(4aR,8aS)-6-(2-(2-флуорпіридин-4-іл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB2a + BB53	390,2 [M+H] ⁺	A1 + A10
65	(4aR,8aS)-6-(6-(2,5-біс(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB2a + BB54	493,3 [M+H] ⁺	A1 + A10

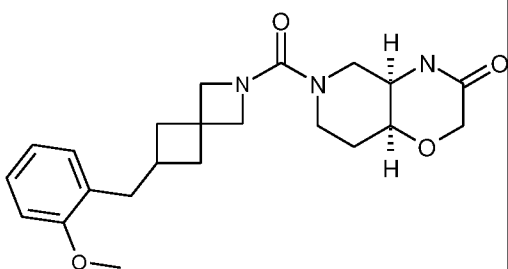
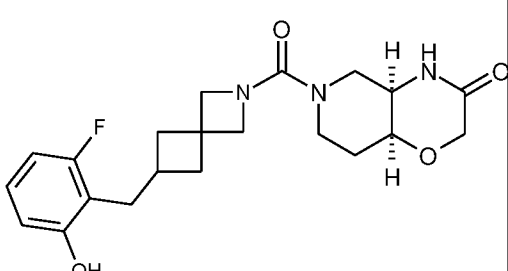
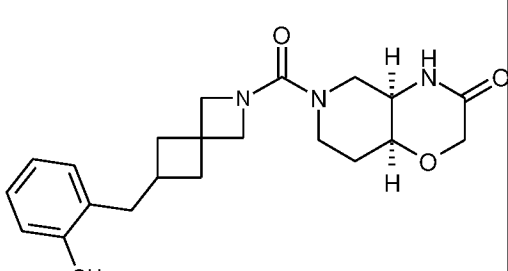
Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
66	(4aR,8aS)-6-(6-((4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB2a + BB55	507,2 [M+H] ⁺	A1 + A9
67	(4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB2a + BB56	472,1 [M+H] ⁺	A1 + A9
68	(4aR,8aS)-6-(6-((3-хлор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB2a + BB57	523,2 [M+H] ⁺	A1 + A7

Таблиця 2

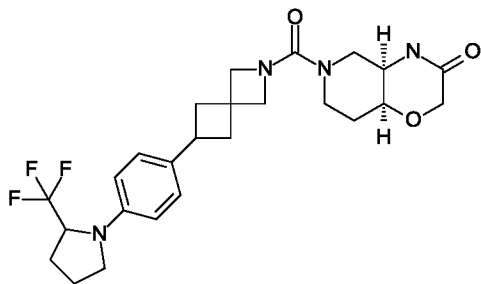
Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
69	(4aR,8aS)-6-(6-((2,4-біс(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB2a + BB58	557,2 [M+H] ⁺	A1 + A7
70	(4aR,8aS)-6-(6-(2,6-Дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a + BB59	406,19 [M+H] ⁺	A4
71	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону Хіральна 	BB1a + BB60	418,21 [M+H] ⁺	A4

Таблиця 2

Пр.	Систематична назва/Структура	Будівельний блок (блоки)	МС, m/z	Спосіб
72	(4aR,8aS)-6-(6-(2-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a + BB61	400,2 [M+H] ⁺	A4
73	(4aR,8aS)-6-(6-(2-Флуор-6-гідроксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a + BB62	404,19 [M+H] ⁺	A4
74	(4aR,8aS)-6-(6-(2-гідроксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону Хіральна 	BB1a + BB63	386,20 [M+H] ⁺	A4

Приклад 47

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(трифлуорметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону



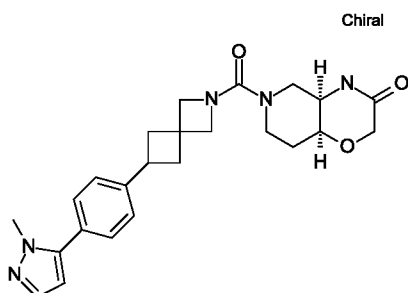
До суспензії (4aR,8aS)-6-(6-(4-бромфеніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (0,050 г, 115 мкмоль) і 2-(трифлуорметил)піролідину (16 мг, 115 мкмоль) в трет-Бутанолі (1 мл) в атмосфері аргону додавали XPhos (4,94 мг, 10,4 мкмоль, Екв.: 0,09), Pd2(dba)3 · CHCl3 (3,57 мг, 3,45 мкмоль) і карбонат цезію (150 мг, 460 мкмоль) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі до 100°C протягом 30 хв. Суміш фільтрували, фільтрат випарювали. Продукт очищали за допомогою препаративної HPLC (Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, градієнт ацетонітрил / вода + 0,1% TEA) з отриманням необхідного продукту у вигляді 2,1 мг жовтого масла. МС (EPI): m/z = 493,4 [M+H]⁺.

Стадія а) 6-(4-бромфеніл)-2-азаспіро[3.3]гептан трифторацетат отримували за аналогією до BB41 з трет-бутил 6-бром-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (1 екв.) і 1,4-дибромбензолу (2 екв.). МС (EPI): m/z = 298,1 [M-56-H]⁺.

Стадія б) (4aR,8aS)-6-(6-(4-бромфеніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-он Синтезували за аналогією до загального способу А4 з 6-(4-бромфеніл)-2-азаспіро[3.3]гептан трифторацетат і BB1a, очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0% - 10% MeOH в ДХМ). МС (EPI): m/z = 434,2 [M+H]⁺.

Приклад 48

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону



(4aR,8aS)-6-(6-(4-бромфеніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (0,050 г, 115 мкмоль), (1-метил-1H-піразол-5-іл)борну кислоту (14,5 мг, 115 мкмоль), карбонат калію (79,5 мг, 576 мкмоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (6,65 мг, 5,76 мкмоль) розчиняли в ТГФ (1,5 мл) / воді (0,150 мл) в атмосфері аргону та перемішували при 80°C протягом 2 днів. Реакційну суміш виливали у 10 мл H2O й екстрагували EtOAc (2 x 20 мл). Органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na2SO4 й концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (YMC-Triart C18, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, час пробігу 15 хв., градієнт 15-35-50-100 ACN у воді+0,1% HCOOH). Отримували продукт у вигляді білого ліофілізованого порошку (15,6 мг, 31%). МС (EPI): m/z = 436,4 [M+H]⁺.

Синтез будівельних блоків

BB1a і BB1b

(+)-(4aR,8aS)-4a,5,6,7,8,8a-Гексагідро-4H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону (BB1a)

і

(-)-(4aS,8aR)-4a,5,6,7,8,8a-Гексагідро-4H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону (BB1b)

Енантіомери

рац-(4aR,8aS)-гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону дигідрохлориду (BB1, 500 мг, 2,18 ммоль, ChemBridge Corporation) розділяли препаративною хіральною ВЕРХ (колонка ReprosilChiral NR) з використанням ізократичної суміші EtOH (що містить 0,05% NH4OAc): n-гептан (30: 70).

Енантіомер, що елюється першим: (+)-цис-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-піридо[4,3-

b][1,4]оксазин-3-ону (BB1a). Жовта тверда речовина (0,150 г; 44,0%). МС (EPI): $m/z = 157,1$ $[M+H]^+$.

Енантіомер, що елюється другим: (-)-цис-4а,5,6,7,8,8а-гексагідро-4Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону. (BB1b). Жовта тверда речовина (0,152 г; 44,6%). МС (EPI): $m/z = 157,1$ $[M+H]^+$.

BB2a і BB2b

(+)-4-Нітрофеніл-(4aR,8aS)-3-оксогексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6(5Н)-карбоксилат (BB2a)

і

(-)-4-нітрофеніл-(4aS,8aR)-3-оксогексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6(5Н)-карбоксилат (BB2b)

До суспензії рац-(4aR,8aS)-гексагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону; дигідрохлоридної солі (4,5 г, 19,6 ммоль, BB1) у сухому ДХМ (125 мл) при 0 °С додавали ДІПЕА (6,35 г, 8,58 мл, 49,1 ммоль), а потім 4-нітрофенілкарбонохлоридат (4,35 г, 21,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. і при КТ протягом 2 год. Неочищену реакційну суміш розбавляли ДХМ і переносили у ділильну лійку для екстракції нас. водн. розчином Na_2CO_3 . Органічну фазу збирали, й водну фазу знову екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 й випарювали досуха, щоб отримати 6,62 г неочищеного рацемічного продукту (BB2) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину безпосередньо піддавали розділенню за допомогою хіральної SFC, щоб отримати енантіомер BB2b (2,72 г, енантіомер, що елюється другим) у вигляді жовтої твердої речовини, й енантіомер BB2a (3,25 г, енантіомер, що елюється першим) у вигляді бежевої твердої речовини з домішкою BB2b. Проводили додаткове розділення за допомогою хіральної SFC, щоб отримати 2,71 г BB2a. МС (EPI): $m/z = 322,2$ $[M+H]^+$ для обох енантіомерів.

BB3

(2R,4aR,8aS)-2-Метил-4а,5,6,7,8,8а-гексагідро-4Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону

До розчину 6-бензил-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (ізомер А, 1,10 г, 4,26 ммоль) в EtOAc (16 мл) і MeOH (16 мл) додавали в атмосфері аргону Pd-C (227 мг, 213 мкмоль), і суспензію перемішували в атмосфері водню (куля) при тиску 1 бар протягом 24 год. Суспензію фільтрували через скляний фільтр з мікропорами й промивали 20 мл EtOAc в атмосфері інертного газу. Фільтрат випарювали, що давало BB4 у вигляді безбарвної твердої речовини (715 мг). МС (EPI): $m/z = 170,8$ $[M+H]^+$. Примітка: при такому відновленні утворюється тільки один енантіомер. Відносна конформація підтверджена протонним ЯМР.

Стадія а) 2-Метил-4Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону

До розчину 3-амінопіридин-4-олу (2,5 г, 22,7 ммоль) у ДМФА (100 мл) по краплях додавали 2-хлорпропанолхлорид (3,03 г, 2,31 мл, 23,8 ммоль), і суміш перемішували при КТ протягом 30 хв. Після додавання K_2CO_3 (7,84 г, 56,8 ммоль) суспензію нагрівали до 100 °С (масляна баня) протягом 20 год. ДМФА видаляли у вакуумі, потім додавали 100 мл EtOAc і перемішували при КТ протягом 10 хв., та його промивали 50 мл H_2O , екстрагували 3 рази EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили над $MgSO_4$ й концентрували у вакуумі, щоб отримати 3,72 г 2-метил-4Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3-ону, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія б) 6-Бензил-2-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-ію бромід

Суспензію 2-метил-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (3,72 г, 22,7 ммоль) у ДХМ (32 мл) і MeOH (8 мл) обробляли (бромметил)бенzenом (4,65 г, 3,23 мл, 27,2 ммоль), й суміш перемішували при КТ протягом 60 год. Утворювалася суспензія, яку охолоджували до 0 °С, додавали 20 мл н-гексану, а потім відфільтровували осад. Залишок промивали 15 мл холодного ДХМ/н-гексану, щоб отримати сполуку у вигляді брудно-білої твердої речовини (5,2 г). МС (EPI): $m/z = 255$ $[M+H]^+$.

Стадія в) (рац)-6-Бензил-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону

До суспензії 6-бензил-2-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піrido[4,3-b][1,4]оксазин-6-ію броміду (5,2 г, 15,5 ммоль) в EtOH (38 мл) порціями додавали $NaNH_4$ (763 мг, 20,2 ммоль) (екзотермічна реакція, від 22 °С до 30 °С, жовта суспензія). Після завершення екзотермічної реакції суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год, потім при 60 °С протягом 1 год. і при 22 °С протягом 1 год. Реакційну суміш випарювали, розподіляли між H_2O і EtOAc, і шари розділяли. Водний шар один раз екстрагували EtOAc. Органічні шари двічі промивали H_2O , сушили над $MgSO_4$, фільтрували, обробляли силікагелем і випарювали. Сполуку очищали хроматографією на силікагелі з використанням колонки, 120 г і системи MPLC елюванням градієнтом н-гептан: EtOAc (від 50 до 100 за 30 хв.), щоб отримати сполуку у вигляді світло-

жовтої твердої речовини (2,48 г), яку можна використовувати на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія г) 6-Бензил-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-піrido[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону

Енантіомери розділяли за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (колонка Chiralcel OD) з використанням ізократичної суміші EtOH (яка містить 0,05% NH_4OAc): *n*-гептан (10: 90). Фракції випарювали, щоб отримати необхідні сполуки у вигляді світло-жовтих твердих речовин (ізомер А 1,17 г, ізомер В 1,10 г).

BB4

рац-(4*aS*,8*aS*)-Гексагідро-2Н-піrido[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону

рац-Бензил-(4*aS*,8*aS*)-3-оксогексагідро-2Н-піrido[4,3-*b*][1,4]оксазин-6(5Н)-карбоксилат (125 мг, 431 мкмоль) розчиняли у MeOH (5 мл). Реакційний розчин дегазували у вакуумі й знову заповнювали аргонном. Додавали Pd-C (20 мг, 188 мкмоль) в атмосфері аргону. Аргон відкачували з реакційної суміші та її заповнювали воднем. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 год. в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували через шприцевий фільтр і концентрували у вакуумі, щоб отримати необхідний продукт у вигляді безбарвної твердої речовини (62 мг, 92,2%). МС (EPI): $m/z = 157,098$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія а) рац-Бензил-(3*S*,4*S*)-3-(2-хлорацетамідо)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

До суспензії рац-бензил-(3*S*,4*S*)-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (317 мг, 1,27 ммоль, синтезованого відповідно до патенту US 2011/59118 A1) й ацетату натрію (208 мг, 2,53 ммоль, CAS RN 127-09-3) у суміші ацетон (4 мл)/ H_2O (0,5 мл) при перемішуванні по краплях додавали розчин хлорацетилхлориду (150 мг, 107 мкл, 1,33 ммоль, реєстр. № CAS 79-04-9) в ацетоні (3 мл) при 0-5°C. Після додавання реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год, а потім випарювали досуха, що давало жовту смолу. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, щоб отримати необхідний продукт у вигляді жовтої твердої речовини (385 мг, 93%). МС (EPI): $m/z = 325,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадія б) Бензил рац-(4*aS*,8*aS*)-3-оксогексагідро-2Н-піrido[4,3-*b*][1,4]оксазин-6(5Н)-карбоксилат

До розчину рац-бензил (3*S*,4*S*)-3-(2-хлорацетамідо)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (385 мг, 1,18 ммоль) у сухому ТГФ (4 мл) додавали NaN (67,9 мг, 1,7 ммоль) при 0°C. Суміші давали досягнути КТ, а потім перемішували протягом 90 хв. в атмосфері аргону. Додавали H_2O (5 мл) і продовжували перемішувати протягом 10 хв. при КТ. ТГФ з реакційної суміші видаляли у вакуумі. Залишок обробляли ДХМ, й органічну фазу промивали H_2O і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (12 г, зворотньо-фазова колонка, градієнт 0-100% ACN у H_2O (що містить 0,1% FA), щоб отримати необхідний продукт у вигляді безбарвної твердої речовини (133 мг, 38,9%). МС (EPI): $m/z = 291,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

BB5

6-(2-Хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль

До розчину трет-бутил 6-(2-хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (1,5065 г, 4,41 мкмоль) в ДХМ (22 мл) додавали ТФК (4,02 г, 2,72 мл, 35,3 ммоль) й реакційну суміш перемішували при КТ протягом 3,5 год. Реакційну суміш концентрували для отримання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (2,015 г, 4,42 ммоль, 100%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 242,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія а) трет-Бутил 6-(2-хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

До розчину 2-хлор-4-флуорфенолу (756 мг, 562 мкл, 5,16 ммоль, CAS RN 1996-41-4), трет-бутил 6-гідрокси-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (1000 мг, 4,69 ммоль, CAS RN 1147557-97-8) і трифенілфосфіну (1,48 г, 5,63 ммоль, CAS RN 603-35-0) в ТГФ (23,4 мл) додавали DIAD (1,14 г, 1,09 мл, 5,63 ммоль, CAS RN 2446-83-5) по краплях при 0 °C і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 18 год. Трифенілфосфін (738 мг, 2,81 ммоль), з наступним додаванням DIAD (569 мг, 547 мкл, 2,81 ммоль) додавали і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 6 год. Реакційну суміш виливали до насич. водн. розчину NaHCO_3 (50 мл) й додавали EtOAc (30 мл). Фази розділяли й водн. фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували з отриманням помаранчового масла. Неочищений продукт іміобілізували на Isolute й очищали колонковою хроматографією (40 г, від 0 до 30 % EtOAc в гептані) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1,51 г, 4,19 ммоль, 89,3%). МС (EPI): $m/z = 286,2$ $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

За аналогією до BB5 і BB5 стадії а) проміжні сполуки BB6 – BB13 з наступної таблиці було отримано з наявних у продажу фенолів.

№ ВВ	Систематична назва	Вихідна речовина	МС, m/z
ВВ6	6-(4-(Трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль	4-(Трифлуорметил)фенол (CAS: 402-45-9)	258,2 [M+H] ⁺
ВВ7	6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль	2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенол (CAS: 77227-78-2)	276,2 [M+H] ⁺
ВВ8	6-(2-Флуор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль	2-Флуор-4-(трифлуорметокси)фенол (CAS: 77227-78-2)	292,2 [M+H] ⁺
ВВ9	6-(2-Хлор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль	2-Хлор-4-(трифлуорметокси)фенол (CAS: 70783-75-4)	308,2 [M+H] ⁺

№ ВВ	Систематична назва	Вихідна речовина	МС, m/z
ВВ10	6-(2-Метокси-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль	2-Метокси-5-(трифлуорметил)фенол (CAS: 349-67-7)	288,2 [M+H] ⁺
ВВ11	6-(4-Хлор-2-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль	4-Хлор-2-(трифлуорметил)фенол (CAS: 53903-51-8)	292,2 [M+H] ⁺
ВВ12	6-(2,4-Дифлуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль	2,4-Дифторфенол (CAS: 367-27-1)	226,2 [M+H] ⁺
ВВ13	6-(3-Фтор-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль	3-Фтор-5-(трифлуорметил) фенол (CAS: 172333-87-8)	276,2 [M+H] ⁺

ВВ14

2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан; трифторацетатна сіль

5 До розчину трет-бутил 2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (21,3 мг, 52,8 мкмоль) в ДХМ (520 мкл) додавали трифтороцтову кислоту (48,2 мг, 32,5 мкл, 422 мкмоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 19 год. Реакційну суміш концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді брудно-білої твердої речовини (23,2 мг, 52,8 мкмоль, 100%), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ЕПІ): m/z = 304,2 [M+H]⁺.

10 Стадія а) трет-Бутил 2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат

До розчину 2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенолу (41 мг, 28,7 мкл, 228 мкмоль, CAS RN 77227-78-2), трет-бутил 2-гідрокси-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (50 мг, 207 мкмоль, CAS RN 240401-28-9) і трифенілфосфіну (59,8 мг, 228 мкмоль, CAS RN 603-35-0) у ТГФ (1,04 мл) додавали по краплях DIAD (46,1 мг, 44,3 мкл, 228 мкмоль, CAS RN 2446-83-5) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 23 год. Реакційну суміш гасили додаванням насич. водн. розчину NaHCO₃. Фази розділяли й водн. фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували, щоб отримати безбарвне масло. Неочищений продукт імобілізували на Isolute й очищали колонковою хроматографією (12 г, від 0 до 30 % EtOAc в гептані) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (21,3 г, 50,2 ммоль, 24,2%). МС (ЕПІ): m/z = 348,2 [M-56+H]⁺.

ВВ15

2-(2-Хлор-4-флуорбензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль

25 До розчину трет-бутил 6-(2-хлор-4-флуорбензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (65,5 мг, 192 мкмоль) в ДХМ (961 мкл) додавали ТФК (175 мг, 118 мкл, 1,54 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 7 год. Реакційну суміш концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла, яке кристалізувалось при відстоюванні (116,8 мг, 191 мкмоль, 99,4%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ЕПІ): m/z = 241,1 [M+H]⁺.

30 Стадія а) трет-Бутил 6-(2-хлор-4-флуорбензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

До суспензії трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат геміоксالاتу (50 мг, 204 мкмоль, CAS RN 1041026-71-4) і 2-хлор-4-флуорбензальдегід (32,4 мг, 204 мкмоль, CAS RN 84194-36-5) в DCE (1,02 мл) додавали триацетоксиборгидрид натрію (64,9 мг, 306 мкмоль, CAS RN 56553-60-7), і суміш перемішували при КТ протягом 2,5 год. Розчин розчиняли за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насич. водн. розчином NaHCO₃. Фази розділяли й водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, фільтрували над MgSO₄ і випарювали досуха, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла (65,5 мг, 84,7%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ЕПІ): m/z = 341,1 [M+H]⁺.

ВВ16

2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль

До розчину трет-бутил 6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (71,0 мг, 190 мкмоль) в ДХМ (948 мкл) додавали трифтороцтову кислоту (173 мг,

117 мкл, 1,52 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 17 год. Реакційну суміш концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (119,5 мг, 188 мкмоль, 99%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 275,2 [M+H]^+$.

5 Стадія а) трет-Бутил 2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат

До суспензії трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат геміоксалату (50 мг, 204 мкмоль, CAS RN 1041026-71-4) і 2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензальдегід (39,2 мг, 27,8 мкмоль, 204 мкмоль CAS RN 89763-93-9) в DCE (1,0 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (64,9 мг, 306 мкмоль, CAS RN 56553-60-7), і суміш перемішували при КТ протягом 19 год. Розчин розчиняли за допомогою EtOAc і промивали водн. насич. розчином NaHCO₃. Фази розділяли й водн. шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, фільтрували над MgSO₄ й випарювали досуха. Залишок іммобілізували на Isolute й очищали колонковою хроматографією (4 г, від 0 до 40 % 3:1 EtOAc/EtOH в n-гептані) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла (71,0 мг, 180 мкмоль, 88,2%). МС (EPI): $m/z = 375,3 [M+H]^+$.

BB17

2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан

До розчину трет-бутил 2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (79 мг, 196 мкмоль) в ДХМ (982 мкл) додавали трифтороцтову кислоту (179 мг, 121 мкл, 1,57 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 7 год. Реакційну суміш концентрували й отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали насич. водн. розчином NaHCO₃ і водну фазу знову екстрагували EtOAc три рази. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (57,3 г, 91,7%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 303,3 [M+H]^+$.

25 Стадія а) трет-Бутил 2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат

До суспензії трет-бутил 2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (50 мг, 221 мкмоль, CAS RN 896464-16-7) і 2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензальдегід (42,4 мг, 30,1 мкмоль, 221 мкмоль CAS RN 89763-93-9) в DCE (1,1 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (70,2 мг, 331 мкмоль, CAS RN 56553-60-7), і суміш перемішували при КТ протягом 4 год. Розчин розчиняли за допомогою EtOAc і промивали водн. насич. розчином NaHCO₃. Фази розділяли й водн. шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, фільтрували над MgSO₄ і випарювали досуха, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді брудно-білого масла (79,0 мг, 80%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 403,4 [M+H]^+$.

BB18

2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан

40 До розчину трет-бутил 7-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилату (123 мг, 275 мкмоль) в ДХМ (1,38 мкл) додавали трифтороцтову кислоту (251 мг, 170 мкл, 2,2 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 7 год. Реакційну суміш концентрували й отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали насич. водн. розчином NaHCO₃ і водну фазу знову екстрагували EtOAc три рази. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (107,7 г, 99,7%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 303,3 [M+H]^+$.

45 Стадія а) трет-Бутил 7-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилат

50 До суспензії трет-бутил 2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилат (83,1 мг, 367 мкмоль, CAS RN 236406-49-8) і 2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензальдегід (70,5 мг, 0,05 мкмоль, 367 мкмоль CAS RN 89763-93-9) в DCE (1,1 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (117 мг, 550 мкмоль, CAS RN 56553-60-7), і суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Розчин розчиняли за допомогою EtOAc і промивали водн. насич. розчином NaHCO₃. Фази розділяли й водн. шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, фільтрували над MgSO₄ і випарювали досуха, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла (123,0 мг, 75%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 403,4 [M+H]^+$.

BB19

60 2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан

До розчину трет-бутил 2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (147,6 мг, 361 мкмоль) в ДХМ (1,8 мл) додавали трифтороцтову кислоту (329 мг, 223 мкл, 2,89 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 7 год. Реакційну суміш концентрували й отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали насич. водн. розчином NaHCO_3 і водну фазу знову екстрагували EtOAc три рази. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (84,7 мг, 77,3%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 289,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія а) трет-Бутил 2-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат

До суспензії трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (85,6 мг, 403 мкмоль, CAS RN 885270-86-0) і 2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензалдегіду (77,5 мг, 55 мкмоль, 403 мкмоль CAS RN 89763-93-9) в DCE (2,0 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (128 мг, 605 мкмоль, CAS RN 56553-60-7), і суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Розчин розчиняли за допомогою EtOAc і промивали водн. насич. розчином NaHCO_3 . Фази розділяли й водн. шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, фільтрували над MgSO_4 і випарювали досуха, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла (147,6 мг, 361 мкмоль, вихід 89,5 %), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 389,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

BB20

2-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль

До розчину трет-бутил 6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (54,7 мг, 140 мкмоль) в ДХМ (700 мкл) додавали трифтороцтову кислоту (128 мг, 86,3 мкл, 1,12 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 22 год. Реакційну суміш концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді брудно-жовтого масла (75,7 мг, 140 мкмоль, 100%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 291,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія а) трет-Бутил 6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

До суспензії трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат геміоксалату (50 мг, 204 мкмоль, CAS RN 885270-86-0) додавали TEA (31 мг, 43 мкл, 306 мкмоль), з наступним додаванням 2-хлор-4-флуорбензолсульфоніл хлориду (58,5 мг, 37 мкл, 255 мкмоль, CAS RN 85958-57-2) й отриманий чистий розчин перемішували при КТ протягом 17,5 год. Реакційну суміш розчиняли у ДХМ і гасили за допомогою води. Фази розділяли й водн. фазу екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білого масла (54,7 мг, 65,1%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 335,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

BB21

2-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль

До розчину трет-бутил 6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (67,6 мг, 159 мкмоль) в ДХМ (796 мкл) додавали ТФК (145 мг, 98,2 мкл, 1,27 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 год. Реакційну суміш концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (90 мг, 99,3%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 325,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія а) трет-Бутил 6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

До суспензії трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат геміоксалату (50 мг, 204 мкмоль, CAS RN 885270-86-0) в ДХМ додавали TEA (31 мг, 42,7 мкл, 306 мкмоль), з наступним додаванням 2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензолсульфоніл хлориду (59 мг, 225 мкмоль, CAS 1177009-38-9) й отриманий чистий розчин перемішували при КТ протягом 18 год. Реакційну суміш розчиняли у ДХМ і гасили за допомогою води. Фази розділяли й водн. фазу екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (67,6 мг, 74,1%), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 369,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

BB22

6-[[4,5-біс(Трифлуорметил)-2-піридил]оксі]-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль

До розчину трет-бутил 6-((4,5-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,334 г, 783 мкмоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали ТФК (893 мг, 604 мкл, 7,83 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у високому вакуумі з отриманням 366 мг необхідного продукту у вигляді світло-жовтого масла. МС (EPI): $m/z = 327,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія а) трет-Бутил 6-((4,5-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

До розчину трет-бутил-6-гідроксі-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (0,2 г, 938 мкмоль) у сухому ТГФ (3 мл) додавали трет-бутоксид калію, 1М розчин у ТГФ (985 мкл, 985 мкмоль), і каламутну реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 хв., після чого додавали 2-хлор-4,5-біс(трифлуорметил)піридин (234 мг, 938 мкмоль). Реакційну суміш потім перемішували при КТ протягом 19 годин. Неочищену реакційну суміш розбавляли EtOAc і екстрагували водою, органічну фазу збирали і водну фазу знову екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію й випарювали досуха. Неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 20 г, від 0% до 100% EtOAc в гептані). Необхідний продукт отримували у вигляді білої твердої речовини, 334 мг. МС (EPI): $m/z = 371,2$ $[\text{M} - 56 + \text{H}]^+$

BB23

6-[[5,6-біс(трифлуорметил)-2-піридил]оксі]-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль

До розчину трет-бутил 6-((5,6-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (0,376 г, 882 мкмоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали ТФК (1,01 г, 679 мкл, 8,82 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у високому вакуумі з отриманням 398 мг необхідного продукту у вигляді світло-жовтого масла. МС (EPI): $m/z = 327,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія а) трет-Бутил 6-((5,6-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

До розчину трет-бутил-6-гідроксі-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (0,2 г, 938 мкмоль) у сухому ТГФ (3 мл) додавали трет-бутоксид калію, 1М розчин у ТГФ (985 мкл, 985 мкмоль), і каламутну реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 хв., після чого додавали 6-хлор-2,3-біс(трифлуорметил)піридин (234 мг, 938 мкмоль). Реакційну суміш потім перемішували при КТ протягом 19 годин. Неочищену реакційну суміш розбавляли EtOAc і екстрагували водою, органічну фазу збирали і водну фазу знову екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію й випарювали досуха. Неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 20 г, від 0% до 100% EtOAc в гептані). Необхідний продукт отримували у вигляді білої твердої речовини, 376 мг. МС (EPI): $m/z = 371,2$ $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

BB24

2-Хлор-4-флуор-N-метил-N-[(3R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл]бензолсульфонамід; гідрохлоридна сіль

Трет-бутил (R)-3-((2-хлор-4-флуор-N-метилфеніл)сульфонамідо)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (87 мг, 188 мкмоль) у пробірці на 10 мл розчиняли в ДХМ (3,61 мл) і додавали HCl у діетиловому етері 2М (752 мкл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 6 год. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт використовували на наступній стадії без очищення. МС (EPI): $m/z = 363,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія а) трет-Бутил (R)-3-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфонамідо)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

У 20 мл пробірці, продутий аргоном, трет-бутил (R)-3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (80 мг, 312 мкмоль) розчиняли в ДХМ (2,67 мл). Додавали TEA (69,5 мг, 687 мкмоль) і 2-хлор-4-флуорбензолсульфоніл хлорид (75,1 мг, 328 мкмоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при КТ. Реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ / вода, сушили над Na_2SO_4 , розчинник видаляли in vacuo і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Gemini NX, градієнт ACN / вода+ 0,1% TEA). Отримували продукт у вигляді білої твердої речовини (83 мг). МС (EPI): $m/z = 448,9$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадія б) трет-Бутил (R)-3-((2-хлор-4-флуор-N-метилфеніл)сульфонамідо)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

До розчину трет-бутил (R)-3-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфонамідо)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (110 мг, 245 мкмоль) в ДМФА (2 мл) при 0 °C додавали NaN у мінеральному маслі 60% (14,7 мг, 368 мкмоль). реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин, після чого додавали йодметан (104 мг, 46 мкл, 735 мкмоль) і продовжували перемішування протягом 1 години.

Додавали насичений водний розчин хлориду амонію і водний шар екстрагували три рази

EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували in vacuo для забезпечення неочищеного продукту, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ HPLC (колонка Gemini NX, градієнт ACN / вода + 0,1% HCOOH). Отримували 87 мг продукту у вигляді білої твердої речовини. МС (EPI): $m/z = 407,2 [M-56+H]^+$.

5 BB25

6-[[5-(Трифлуорметил)-2-піридил]оксі]-2-азаспіро[3.3]гептан; трифторацетатна сіль трет-бутил 6-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,314 г, 876 мкмоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (3 мл) і додавали ТФК (799 мг, 540 мкл, 7,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт використовували на наступній стадії без очищення. МС (EPI): $m/z = 259,2 [M+H]^+$.

10 Стадія а) трет-Бутил 6-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

До розчину трет-бутил-6-гідрокси-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (0,200 г, 938 мкмоль) у сухому ТГФ (3 мл) додавали трет-бутоксид калію, 1М розчин у ТГФ (985 мкл, 985 мкмоль), і каламутну реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 хв., після чого додавали 2-бром-5-(трифлуорметил)піридин (212 мг, 938 мкмоль). Реакційну суміш потім перемішували при КТ протягом 19 годин. Неочищену реакційну суміш розбавляли EtOAc і екстрагували водою, органічну фазу збирали і водну фазу знову екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію й випарювали досуха. Очищення: Неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 20 г, від 0% до 100% EtOAc в гептані). Отримували продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (314 мг). МС (EPI): $m/z = 303,2 [M-56+H]^+$.

BB26

25 6-[[4-Метил-3-(трифлуорметил)феніл]метокси]-2-азаспіро[3.3]гептан трет-Бутил 6-((4-метил-3-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (170 мг, 441 мкмоль) розчиняли у ДХМ (2 мл) і додавали ТФК (302 мг, 204 мкл, 2,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 8 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт використовували на наступній стадії без очищення. МС (EPI): $m/z = 286,3 [M+H]^+$.

30 Стадія а) трет-Бутил 6-((4-метил-3-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В пробірці на 20 мл в атмосфері аргону розчиняли трет-бутил 6-гідрокси-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (142 мг, 664 мкмоль) у ДМФА (2,5 мл) й охолоджували до 2-4°C. Додавали NaN (31,9 мг, 797 мкмоль) і суміш перемішували протягом 20 хв. Охолоджуючу ванну видаляли й додавали 4-(бромметил)-1-метил-2-(трифлуорметил)бензол (168 мг, 664 мкмоль), з подальшим перемішуванням при 22°C протягом 3 год. Додавали 3 мл насич. розчину NH_4Cl , екстрагували за допомогою води/EtOAc/насич. $NaCl$, сушили над $MgSO_4$. Розчинник видаляли й неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (20г силікагель з гептаном/EtOAc від 0 до 40% за 30 хв. при УФ 265 нм). МС (EPI): $m/z = 330,2 [M-56+H]^+$.

BB27

40 2-((2-Хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонану гідрохлорид Трет-бутил 2-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (140 мг, 334 мкмоль) розчиняли у пробірці на 10 мл в ДХМ (4 мл) і додавали HCl у діетиловому етері 2М (1 мл, 2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 6 год. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт використовували на наступній стадії без очищення. МС (EPI): $m/z = 319,1 [M+H]^+$.

45 Стадія а) трет-Бутил 2-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат

У 20 мл пробірці, продутий аргонм трет-бутил 2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (80 мг, 353 мкмоль) розчиняли в ДХМ (3,3 мл). Додавали TEA (78,7 мг, 108 мкл, 778 мкмоль) і 2-хлор-4-флуорбензолсульфоніл хлорид (89,1 мг, 389 мкмоль), суміш перемішували протягом 2 год. при КТ. Реакційну суміш екстрагували DCM/вода, органічну фракцію об'єднували й сушили над Na_2SO_4 , розчинник видаляли in vacuo, залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (YMC-Triart C18, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, 9 хв. градієнт ACN / Вода+0,1% TEA). Отримували продукт у вигляді білої пни. МС (EPI): $m/z = 363,1 [M-56+H]^+$.

55 BB28

6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептану 2,2,2-трифторацетат трет-Бутил 6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (235 мг, 604 мкмоль) розчиняли у ДХМ (3 мл) і додавали ТФК (344 мг, 232 мкл, 3,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 8 годин і концентрували in vacuo (азеотроп з толуолом, EE+Нер). Використовується безпосередньо для наступної стадії. МС (EPI): $m/z =$

290,2 [M+H]⁺.

Стадія а) трет-Бутил 6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат

До крижаного розчину трет-бутил 6-гідрокси-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (250 мг, 1,17 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали NaN 60% у мінеральному маслі (51,6 мг, 1,29 ммоль) порційно, і суміш перемішували при температурі крижаної ванни протягом 5 хвилин з наступним перемішуванням при КТ протягом 40 хвилин. Розчин 2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил метансульфонату (383 мг, 1,41 ммоль) розчиняли в ДМФА (1 мл) і по краплях додавали до суміші при КТ. Перемішування суспензії продовжували при КТ протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали у насичений водний розчин NH₄Cl (10 мл) й EtOAc (20 мл), і шари розділяли. Водний шар один раз екстрагували EtOAc (50 мл). Органічні шари двічі промивали водою, сушили над MgSO₄, фільтрували, обробляли силікагелем і випарювали. Сполуку очищали хроматографією на силікагелі з використанням колонки, 20 г і системи MPLC елюванням градієнтом n-гептан: EtOAc (від 100: 0 до 50: 40), щоб отримати необхідну сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (235 мг). МС (EPI): m/z = 334,2 [M-56+H]⁺.

BB29

(R)-N-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-4-(трифлуорметил)бензолсульфонамід у гідрохлорид

Трет-бутил (R)-3-((4-(трифлуорметил)феніл)сульфонамід)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (63 мг, 136 мкмоль) у пробірці на 10 мл розчиняли в ДХМ (1 мл) і додавали HCl у діетиловому етері 2М (678 мкл, 1,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 4 год. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт використовували на наступній стадії без очищення. МС (EPI): m/z = 365,1 [M+H]⁺.

Стадія а) трет-Бутил (R)-3-((4-(трифлуорметил)феніл)сульфонамід)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

У 20 мл пробірці, продутий аргоном, трет-бутил (R)-3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (60 мг, 234 мкмоль) розчиняли в ДХМ (2 мл). Додавали TEA (52,1 мг, 515 мкмоль) і 4-(трифлуорметил)бензолсульфоніл хлорид (68,7 мг, 281 мкмоль), суміш перемішували протягом 2 год. при КТ. Реакційну суміш екстрагували DCM / вода, органічну фракцію об'єднували й сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли in vacuo, залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, градієнт ACN / Вода+0,1% TEA). Отримували продукт у вигляді білої твердої речовини (63 мг). МС (EPI): m/z = 463,3 [M-H]⁻.

BB30

(R)-N-метил-N-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід у гідрохлорид

Трет-бутил (R)-3-(N-метилфенілсульфонамід)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (96 мг, 234 мкмоль) у пробірці на 10 мл розчиняли в ДХМ (1 мл) і додавали HCl у діетиловому етері 2М (1,75 мл, 3,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 4 год. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт використовували на наступній стадії без очищення. МС (EPI): m/z = 311,2 [M+H]⁺.

Стадія а) трет-Бутил (R)-3-(фенілсульфонамід)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

У 20 мл пробірці, продутий аргоном, трет-бутил (R)-3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (60 мг, 234 мкмоль) розчиняли в ДХМ (2 мл). Додавали TEA (52,1 мг, 515 мкмоль) і бензолсульфоніл хлорид (49,6 мг, 281 мкмоль), суміш перемішували протягом 2 г при КТ. Реакційну суміш екстрагували DCM / вода, органічну фракцію об'єднували й сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли in vacuo, залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, градієнт ACN / Вода+0,1% TEA). Отримували продукт у вигляді білої твердої речовини (63 мг). МС (EPI): m/z = 395,3 [M-H]⁻.

Стадія б) трет-Бутил (R)-3-(N-метилфенілсульфонамід)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

До розчину трет-бутил (R)-3-(фенілсульфонамід)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (110 мг, 277 мкмоль) в ДМФА (1.2 мл) при 0 °C додавали NaN в мінеральному маслі 60% (16,6 мг, 416 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин, після чого додавали йодметан (118 мг, 52 мкл, 832 мкмоль) і продовжували перемішування протягом 1 години. Додавали насичений водний розчин NH₄Cl і водний шар екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували in vacuo для забезпечення неочищеного продукту, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. (Колонка Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, градієнт ACN / вода+0,1% TEA). Отримували продукт у вигляді безбарвного масла (96 мг). МС (EPI): m/z = 355,1 [M-56+H]⁺.

BB31

(R)-2-Хлор-4-флуор-N-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-yl)бензолсульфонаміду гідрохлорид
Трет-бутил (R)-3-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфонамідо)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (64 мг, 143 мкмоль) у пробірці на 10 мл розчиняли в ДХМ (2 мл) і додавали HCl у діетиловому етері 2М (1070 мкл, 2,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 6 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт використовували на наступній стадії без очищення. МС (EPI): $m/z = 349,1$ $[M+H]^+$.

Стадія а) трет-бутил (R)-3-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфонамідо)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

Синтез, описаний під BB24.

BB32

(R)-N-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-yl)-3-(трифлуорметил)бензолсульфонаміду гідрохлорид

Синтезували, як описано для BB29, починаючи з трет-бутил (R)-3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (60 мг, 234 мкмоль) і 3-(трифлуорметил)бензолсульфоніл хлориду (68,7 мг, 281 мкмоль). Отримували 53 мг продукту у вигляді світло-жовтого масла. МС (EPI): $m/z = 365,1$ $[M+H]^+$.

BB33

N-(2-хлор-4-флуорбензил)-N-метил-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-аміну трифторацетат
До розчину трет-бутил 3-((2-хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (0,107 г, 259 мкмоль) в ДХМ (2 мл) додавали трифтороцтову кислоту (236 мг, 160 мкл, 2,07 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 19 год. Реакційну суміш концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла (111 мг), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 313,2$ $[M+H]^+$.

Стадія а) трет-Бутил 3-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

До розчину трет-бутил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (0,5 г, 1,95 ммоль) і 2-хлор-4-флуорбензальдегіду (309 мг, 1,95 ммоль) у MeOH (12 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (613 мг, 9,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 годин. Для обробки реакційну суміш виливали в насич. розчин NaHCO_3 і екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 й концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г, від 0% до 100% EtOAc в гептані), щоб отримати 231 мг продукту у вигляді безбарвного масла. МС (EPI): $m/z = 399,2$ $[M+H]^+$.

Стадія б) трет-Бутил 3-((2-хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

До розчину трет-бутил 3-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (0,100 г, 251 мкмоль) у ДМФА (1,5 мл) при 0 °C додавали NaNH 60% у мінеральному маслі (15 мг, 376 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин, після чого додавали йодметан (107 мг, 47 мкл, 752 мкмоль) і продовжували перемішування протягом 1 години. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію і водний шар екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували у вакуумі для забезпечення необхідного продукту у вигляді жовтого масла (104 мг), яке використовували безпосередньо для наступної стадії. МС (EPI): $m/z = 413,4$ $[M+H]^+$.

BB34

N-(2-хлор-4-флуорбензил)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-аміну трифторацетат

До розчину трет-бутил 3-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (0,088 г, 221 мкмоль) в ДХМ (1 мл) додавали трифтороцтову кислоту (201 мг, 136 мкл, 1,76 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (91 мг), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія а) трет-Бутил 3-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

трет-Бутил 3-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат синтезували, як описано для BB33.

BB35

2-((4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонану гідрохлорид

Трет-бутил 2-((4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат

(124 мг, 285 мкмоль) розчиняли у пробірці на 10 мл в ДХМ (4 мл) і додавали HCl у діетиловому етері 2М (856 мкл, 1,71 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 3 год. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт отримували у вигляді білої твердої речовини (105 мг) та використовували на наступній стадії без очищення. МС (EPI): $m/z = 335,1$ $[M+H]^+$.

5 Стадія а) трет-Бутил 2-((4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат

У 20 мл пробірці, продутий аргон, трет-бутил 2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (80 мг, 353 мкмоль, Екв.: 1) розчиняли в ДХМ (3,3 мл). Додавали TEA (78,7 мг, 108 мкл, 778 мкмоль) і 4-(трифлуорметил)бензолсульфонілу хлорид (95,1 мг, 389 мкмоль), суміш перемішували протягом 2 год. при КТ. Реакційну суміш екстрагували DCM/вода, органічну фракцію об'єднували й сушили над Na_2SO_4 , розчинник видаляли in vacuo, залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (YMC-Triart C18, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, 9 хв. градієнт ACN / Вода+0,1% TEA). Отримували продукт у вигляді білої піни. МС (EPI): $m/z = 379,1$ $[M-56+H]^+$.

BB36

15 2-(Фенілсульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонану гідрохлорид

BB36 отримували з трет-бутил 2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (80 мг, 353 мкмоль) і бензолсульфоніл хлориду (74,9 мг, 424 мкмоль), як описано для BB35. МС (EPI): $m/z = 267,2$ $[M+H]^+$.

BB37

20 2-(2,4-Дифлуорфенокси)-7-азаспіро[3.5]нонан; трифторацетатна сіль

До розчину трет-бутил 2-(2,4-дифлуорфенокси)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (510 мг, 1,44 мкмоль) в ДХМ (3 мкл) додавали трифтороцтову кислоту (823 мг, 556 мкл, 7,22 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, щоб отримати вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (510 мг), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 254,2$ $[M+H]^+$.

25 Стадія а) трет-Бутил 2-(2,4-дифлуорфенокси)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат

У чотиригорлій колбі на 25 мл для сульфонування в атмосфері аргону трет-бутил 2-гідрокси-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (401 мг, 1,66 ммоль, CAS RN 240401-28-9) розчиняли в ТГФ (6 мл), додавали 2,4-дифторфенол (216 мг, 159 мкл, 1,66 ммоль) і трифенілфосфін (479 мг, 1,83 ммоль). Чистий розчин перемішували при КТ протягом 5, потім охолоджували до 0-2°C і повільно додавали DEAD (318 мг, 289 мкл, 1,83 ммоль) за 10 хв., перемішування продовжували протягом 1 год. при 2-4°C, потім охолоджуючу ванну видаляли і перемішували протягом ночі при КТ. Додавали 20 мл діетилового етеру, суміш промивали водою, 1М NaOH і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 й концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією (силікагель, 50 г, від 0% до 40% EtOAc в гептані), щоб отримати 511 мг продукту у вигляді безбарвного масла. МС (EPI): $m/z = 298,3$ $[M-56+H]^+$.

BB38

40 2-(2-Хлор-4-флуорфенокси)-7-азаспіро[3.5]нонану трифторацетат

BB38 отримували з трет-бутил 2-гідрокси-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (412 мг, 1,71 ммоль) і 2-хлор-4-флуорфенолу (250 мг, 1,71 ммоль), як описано для BB37. МС (EPI): $m/z = 270,2$ $[M+H]^+$.

BB39

45 6-[[2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенокси]метил]-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

BB39 отримували за аналогією до BB37 з трет-бутил 6-[[2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенокси]метил]-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 290,2$ $[M+H]^+$.

Стадія а) трет-Бутил 6-[[2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенокси]метил]-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат Сполуку отримували за аналогією до Прикладу 37, стадія а, з трет-бутил 6-(гідроксиметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (CAS RN 1363381-93-4) і 2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенолу (CAS RN 77227-78-2). Після екстракції матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 334,1$ $[M-56-H]^+$.

BB40

55 6-((2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)окси)-6-(трифлуорметил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

BB40 отримували за аналогією до BB25 з трет-бутил 6-гідрокси-6-(трифлуорметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (CAS 1251923-04-2) і 1-(бромметил)-2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензолу. МС (EPI): $m/z = 358,1$ $[M-56-H]^+$.

BB41

60 6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

До розчину трет-бутил 6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (0,151 г, 420 мкмоль) у ДХМ (4 мл) додавали ТФК (240 мг, 162 мкл, 2,1 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 години й потім концентрували *in vacuo* (азеотроп з толуолом) з отриманням 143 мг безбарвного масла, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 260,2 [M+H]^+$.

Стадія а) трет-бутил 6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат До 20 мл флакону, обладнаного мішалкою, додавали фотокаталізатор ($Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (6,09 мг, 5,43 мкмоль), 1-бром-2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензол (198 мг, 137 мкл, 815 мкмоль), трет-бутил 6-бром-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,150 г, 543 мкмоль), трис(триметилсиліл)силан (135 мг, 168 мкл, 543 мкмоль) і безводний карбонат натрію (115 мг, 1,09 ммоль). Флакон герметично закривали і поміщали в атмосферу аргону перед додаванням ДМЕ (3 мл). В окремий флакон додавали нікель(II) хлорид етиленгліколь диметилловий етерний комплекс (1,19 мг, 5,43 мкмоль) і 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридин (1,46 мг, 5,43 мкмоль). Флакон з попереднім каталізатором герметично закривали, продували аргonom, після чого до нього додавали ДМЕ (2 мл). Флакон з попереднім каталізатором обробляли ультразвуком протягом 5 хв., після чого 1 мл (0,5 мол.% каталізатора, 0,005 екв.) шприцували в реакційну посудину. Розчин дегазували шляхом барботування аргonom. Реакційну суміш перемішували і опромінювали 420 нм лампою протягом 5 годин. Реакцію гасили впливом повітря і концентрували *in vacuo*. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією (силікагель, 50 г, від 0% до 20% EtOAc у гептані), з отриманням 151 мг (вихід 77%, не чистий на основі ЯМР) безбарвної рідини, яку використовували на наступній стадії. МС (EPI): $m/z = 304,2 [M-56-H]^+$.

BB42

6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

До розчину трет-бутил 6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (0,102 г, 273 мкмоль) у ДХМ (3 мл) додавали ТФК (156 мг, 105 мкл, 1,37 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 години й потім концентрували *in vacuo* (азеотроп з толуолом) з отриманням 108 мг безбарвного масла, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 274,2 [M+H]^+$.

Стадія а) (2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)трифенілфосфонію бромід В атмосфері аргону, трифенілфосфін (1,02 г, 3,89 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10 мл) і додавали 1-(бромметил)-2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензол (1 г, 3,89 ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин. Суспензію залишали охолоджуватися при КТ. Додавали 100 мл МТБЕ й перемішували при КТ протягом 30 хвилин. Тверду речовину фільтрували і промивали МТБЕ. Тверду речовину сушили при НV, продукт використовували безпосередньо для наступної стадії. Біла тверда речовина, 2,02 г (98%). МС (EPI): $m/z = 439,2 [M+H]^+$.

Стадія б) трет-бутил 6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензиліден)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат В атмосфері аргону -78°C, (2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)трифенілфосфонію бромід (0,5 г, 963 мкмоль) розчиняли в сухому ТГФ (5 мл) і додавали LiHMDS (1,93 мл, 1,93 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин. Потім при КТ додавали трет-бутил 6-оксо-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (407 мг, 1,93 ммоль) і суміш перемішували при 85°C протягом ночі. Додавали й осад відфільтровували (Трифенілфосфіноксид). Фільтрат концентрували і безпосередньо очищали. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г, від 0% до 80% EtOAc у гептані), щоб отримати продукт у вигляді жовтої твердої речовини (119 мг, 33%). МС (EPI): $m/z = 316,2 [M-56+H]^+$.

Стадія в) трет-бутил 6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат трет-бутил 6-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)бензиліден)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,119 г, 320 мкмоль) розчиняли в етилацетаті (2,5 мл). Флакон продували і заповнювали аргonom (3х). Додавали Pd-C (34,1 мг, 32 мкмоль) і реакційну суміш перемішували при H₂ (балон) протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целітовий прошарок, промивали EtOAc і сушили під вакуумом, отримуючи продукт у вигляді безбарвного масла (108 мг, 90%). МС (EPI): $m/z = 318,2 [M-56+H]^+$.

BB43

6-(2-хлор-4-флуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

BB43 отримували за аналогією до BB42, починаючи з трет-бутил 6-оксо-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 1-(бромметил)-2-хлор-4-флуорбензолу. МС (EPI): $m/z = 240,1 [M+H]^+$.

BB44

6-(2,4-дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

BB44 отримували за аналогією до BB42, починаючи з трет-бутил 6-оксо-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 1-(бромметил)-2,4-дифторбензолу. МС (EPI): $m/z = 224,1$ $[M+H]^+$.

BB45

5 6-(2-метокси-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

BB45 отримували за аналогією до BB42, починаючи з трет-бутил 6-оксо-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 1-(бромметил)-2-метокси-4-(трифлуорметил)бензолу. МС (EPI): $m/z = 286,2$ $[M+H]^+$.

BB46

10 6-(2-Флуор-6-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

BB46 отримували за аналогією до BB42, починаючи з трет-бутил 6-оксо-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 1-(бромметил)-2-Флуор-6-(трифлуорметил)бензолу. МС (EPI): $m/z = 274,2$ $[M+H]^+$.

BB47

15 6-((2-хлор-4-флуорфенокси)метил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

BB47 отримували з трет-бутил 6-(гідроксиметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (300 мг, 1,32 ммоль) і 2-хлор-4-флуорфенолу (193 мг, 1,32 ммоль), як описано для BB37. МС (EPI): $m/z = 256,1$ $[M+H]^+$.

BB48

20 2-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептану трифторацетат

До розчину трет-бутил 6-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (230 мг, 672 мкмоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФК (306 мг, 207 мкл, 2,69 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі й потім концентрували in vacuo (азеотроп з толуолом) з отриманням 245 мг безбарвного масла, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 243,2$ $[M+H]^+$.

25 Стадія а) трет-бутил 6-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат. До колби додавали: 1-Бром-3-(трифлуорметил)бензол (170 мг, 104 мкл, 756 мкмоль), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (165 мг, 831 мкмоль), Cs_2CO_3 (492 мг, 1,51 ммоль) і 1,4-Діоксан (4 мл), суспензію барботували за допомогою N_2 протягом 5 хвилин і додавали Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) (RuPhos Pd G2, 29,3 мг, 37,8 мкмоль). Суміш нагрівали до 100 °С протягом 2 год. Суміш розбавляли 10 мл ЕА і фільтрували через целіт, фільтрат концентрували, отримуючи жовте масло. Потім його очищали за допомогою 20 г силікагелю з гептаном / ЕА 0 - 40%, фракції продукту концентрували, отримуючи необхідний продукт у вигляді жовтої твердої речовини (233 мг, 90%). МС (EPI): $m/z = 343,2$ $[M+H]^+$.

BB49

2-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептану 2,2,2-трифторацетат

BB49 отримували за аналогією до BB48, починаючи з трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 1-бром-4-ізопропоксибензолу. Реакційну суміш нагрівали 120°C протягом 4 годин. МС (EPI): $m/z = 233,2$ $[M+H]^+$.

BB50

1-(4-(2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-іл)феніл)піролідин-2-ону 2,2,2-трифторацетат

BB50 отримували за аналогією до BB48, починаючи з трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату й 1-(4-бромфеніл)піролідин-2-ону. Реакційну суміш нагрівали 125°C протягом 18 годин. МС (EPI): $m/z = 272,3$ $[M+H]^+$.

BB51

2-(4-метокси-3-метилфеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октану трифторацетат

BB51 отримували за аналогією до BB48, починаючи з трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату і 4-бром-1-метокси-2-метилбензолу. Реакційну суміш нагрівали 125°C протягом 18 годин. МС (EPI): $m/z = 233,2$ $[M+H]^+$.

BB52

2-(4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октану трифторацетат

BB52 отримували за аналогією до BB48, починаючи з трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату і 4-бром-1-хлор-2-(трифлуорметил)бензолу. Реакційну суміш нагрівали 125°C протягом 18 годин. МС (EPI): $m/z = 291,1$ $[M+H]^+$.

BB53

2-(2-флуорпіридин-4-іл)-2,6-діазаспіро[3.4]октану дигідрохлорид

BB53 отримували за аналогією до BB48, починаючи з трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату і 4-бром-2-флуорпіридину. Реакційну суміш нагрівали 125°C протягом 18 годин. Зняття захисту було досягнуто за допомогою 2М HCl в діетиловому етері (16 год., КТ). МС

(EPI): $m/z = 208,2 [M+H]^+$.

BB54

2-(2,5-біс(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептану трифторацетат

5 BB54 отримували за аналогією до BB48, починаючи з трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату і 4-бром-2-флуорпіридину. Реакційну суміш нагрівали 120°C протягом 4 годин. МС (EPI): $m/z = 311,4 [M+H]^+$.

BB55

2-((4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептану 2,2,2-трифторацетат

10 До розчину трет-бутил 6-((4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (269 мг, 634 мкмоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФК (434 мг, 293 мкл, 3,8 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом 4 год. і потім концентрували *in vacuo* (азеотроп з толуолом) з отриманням 264 мг білої твердої речовини, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 325,1 [M+H]^+$.

15 Стадія а) трет-бутил 6-((4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат У скляній пробірці на 20 мл в атмосфері аргону перемішували трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (190 мг, 958 мкмоль) у ДХМ (3 мл) і ТЕА (145 мг, 200 мкл, 1,44 ммоль) протягом 5 хв. при КТ, потім додавали 4-флуор-2-(трифлуорметил)бензолсульфоніл хлорид (315 мг, 1,2 ммоль) (слабко екзотермічна реакція) і перемішували протягом ночі при КТ. Додавали 10 мл ДХМ і силікагель, розчинник видаляли в умовах вакууму й за допомогою хроматографії з 20 г силікагелю з гептан / ЕА (0 - 50% за 35 хв.) отримували необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини (269 мг, 66%). МС (EPI): $m/z = 369,1 [M-56+H]^+$.

BB56

25 6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат
До розчину трет-бутил 6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (209 мг, 536 мкмоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФК (306 мг, 207 мкл, 2,68 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 годин, а потім концентрували *in vacuo* (азеотроп з толуолом), додавали 5 мл діетилового етеру і суспензію поміщали в

30 ультразвукову ванну, фільтрування давало необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини (195 мг, 100%), що використовується на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EPI): $m/z = 290,1 [M+H]^+$.
Стадія а) трет-бутил 6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат В скляній пробірці на 20 мл розчиняли трет-бутил 6-((метилсульфоніл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (538 мг, 1,84 ммоль), 2-хлор-4-флуорбензолтіол (250 мг, 1,54 ммоль) і K_2CO_3 (425 мг, 3,07 ммоль) в ДМФА (7 мл) в атмосфері аргону. Суспензію нагрівали при 80°C протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (20 мл), двічі промивали водою (40 мл), потім сольовим розчином (40 мл). Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували, й розчинник видаляли в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали

40 через 50 г силікагелю з гептаном / ЕА від 0 до 40% протягом 40 хв., після видалення розчинника під вакуумом отримували продукт у вигляді безбарвного в'язкого масла (218 мг, 38%). МС (EPI): $m/z = 302,1 [M-56+H]^+$.
Стадія б) трет-бутил 6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат
45 В скляній пробірці на 25 мл в атмосфері аргону розчиняли трет-бутил 6-((2-хлор-4-флуорфеніл)тіо)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (218 мг, 609 мкмоль) в ДХМ (8 мл), додавали порціями mCPBA (315 мг, 1,28 ммоль) при $10-12^{\circ}\text{C}$ і перемішували при КТ протягом 3 год. Додавали 10 мл ДХМ, органічну фазу промивали 5% NaHCO_3 , водою і сольовим розчином, сушили за допомогою MgSO_4 і розчинник видаляли під вакуумом. Хроматографія на 20 г

50 силікагелю з гептаном / ЕА (від 0 до 50%) дала продукт у вигляді 209 мг (88%) білої твердої речовини. МС (EPI): $m/z = 334,1 [M-56+H]^+$.
BB57
2-((3-хлор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептану трифторацетат
55 BB57 отримували за аналогією до BB55, починаючи з трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 3-хлор-4-(трифлуорметил)бензолсульфоніл хлориду. МС (EPI): $m/z = 341,0 [M+H]^+$.

BB58

2-((2,4-біс(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептану трифторацетат

60 BB58 отримували за аналогією до BB55, починаючи з трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 2,4-біс(трифлуорметил)бензолсульфоніл хлориду. МС (EPI): $m/z = 419,1$

[M+H]⁺.

BB59

6-(2,6-дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

5 BB59 отримували за аналогією до BB42, починаючи з трет-бутил 6-оксо-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 1-(бромметил)-2,6-дифтор-бензолу. МС (EPI): m/z = 224,1 [M+H]⁺.

BB60

6-(2-Флуор-6-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

10 BB60 отримували за аналогією до BB42, починаючи з трет-бутил 6-оксо-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 1-(бромметил)-2-Флуор-6-метоксибензолу. МС (EPI): m/z = 236,2 [M+H]⁺.

BB61

6-(2-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептану трифторацетат

15 BB61 отримували за аналогією до BB42, починаючи з трет-бутил 6-оксо-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату і 1-(бромметил)-2-метоксибензолу. МС (EPI): m/z = 218,2 [M+H]⁺.

BB62

2-((2-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)метил)-3-фторфенол

20 У колбі з круглим дном на 10 мл поєднували трет-бутил 6-(2-Флуор-6-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,050 г, 149 мкмоль) з ДХМ (1 мл) для отримання безбарвного розчину. ВВг₃ (37,3 мг, 14,1 мкл, 149 мкмоль) додавали при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 3 годин. ВВг₃ (37,3 мг, 14,1 мкл, 149 мкмоль) додавали знову й реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину NaHCO₃ і екстрагували за допомогою EtOAc / ТГФ. Органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ й концентрували in vacuo. МС (EPI): m/z = 222,2 [M+H]⁺.

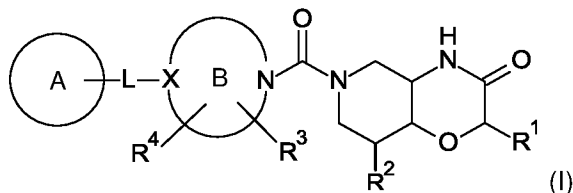
BB63

2-((2-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)метил)фенол

30 BB61 отримували за аналогією до BB62, починаючи з трет-бутил 6-(2-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату. МС (EPI): m/z = 204,2 [M+H]⁺.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

(i) X являє собою C-R⁵;

L являє собою ковалентний зв'язок, -(CH₂)_n-N(C₁₋₆-алкіл)-, -(CH₂)_n-NH-, -N(C₁₋₆-алкіл)-(CH₂)_p-, -NH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_p-, -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)-, -SO₂-NH-, -N(C₁₋₆-алкіл)-SO₂-, -NH-SO₂-, карбоніл, -(CH₂)_n-, -CHR⁶-, -CF₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_p-CF₂-, -(CH₂)_n-S-, -S-(CH₂)_p-, -SO₂-, -C(O)-NH-, -C(O)-N(C₁₋₆-алкіл)-, -NH-C(O)- або -N(C₁₋₆-алкіл)-C(O)-; i

A являє собою:

(i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

(iii) X являє собою N;

L являє собою ковалентний зв'язок, -(CH₂)_n-, -CHR⁶-, -SO₂-, карбоніл, -N(C₁₋₆-алкіл)-(CH₂)_p-, -NH-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-, -CF₂-CH₂-, -N(C₁₋₆-алкіл)-SO₂-, -NH-SO₂-, -NH-C(O)- або -N(C₁₋₆-алкіл)-C(O)-; i

A являє собою:

(i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

(iii) X являє собою N;

L являє собою C₁₋₆-алкоксикарбоніл, C₆₋₁₄-арилоксикарбоніл або 5-14-членний гетероарилоксикарбоніл; i

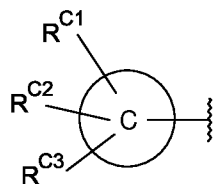
A відсутній;

B являє собою біциклічний спіроцикл;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 незалежно являють собою гідроген, галоген, гідрокси, C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкіл;

R^6 являє собою C_{6-14} -арил або 5-14-членний гетероарил;

кожен з R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} у кожному випадку незалежно являє собою гідроген, гідрокси, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, SF_5 , C_{1-6} -алкілсульфоніл,



ціано або групу

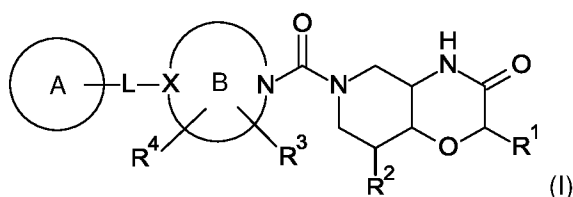
; S являє собою 5-14-членний гетероарил, 3-14-членний гетероцикліл або C_{3-10} -циклоалкіл;

кожен з R^{C1} , R^{C2} і R^{C3} незалежно являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, оксо, галоген, гідрокси, C_{1-6} -алкокси або галоген- C_{1-6} -алкокси;

п у кожному випадку незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

р у кожному випадку незалежно дорівнює 1, 2 або 3.

2. Сполука формули (I) за п. 1



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

(i) X являє собою $C-R^5$;

L являє собою $-(CH_2)_n-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$, $-SO_2-NH-$, $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, карбоніл, $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-CF_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_p-CF_2-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_p-$, $-SO_2-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-$, $-NH-C(O)-$ або $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-C(O)-$; і

A являє собою:

(i) C_{6-14} -арил, заміщений R^7 , R^8 і R^9 ; або

(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R^{10} , R^{11} і R^{12} ; або

(iii) X являє собою N ;

L являє собою $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-SO_2-$, карбоніл, $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-CF_2-CH_2-$, $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(O)-$ або $-N(C_{1-6}\text{-алкіл})-C(O)-$; і

A являє собою:

(i) C_{6-14} -арил, заміщений R^7 , R^8 і R^9 ; або

(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R^{10} , R^{11} і R^{12} ; або

(iii) X являє собою N ;

L являє собою C_{1-6} -алкоксикарбоніл, C_{6-14} -арилоксикарбоніл або 5-14-членний гетероарилоксикарбоніл; і

A відсутній;

B являє собою біциклічний спіроцикл;

R^1 являє собою гідроген або C_{1-6} -алкіл;

R^2 являє собою гідроген або C_{1-6} -алкіл;

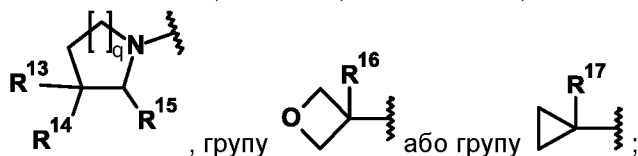
R^3 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген або гідрокси;

R^4 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген або гідрокси;

R^5 являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген або гідрокси;

R^6 являє собою C_{6-14} -арил або 5-14-членний гетероарил;

кожен з R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} у кожному випадку незалежно являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, SF_5 , SO_2CH_3 , ціано, групу



R^{13} являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, гідрокси або C_{1-6} -алкокси; і

R^{14} являє собою гідроген, C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, гідрокси, C_{1-6} -алкокси; або

R^{13} і R^{14} , узяті разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне кільце,

що містить 0, 1 або 2 гетероатоми, вибрані з оксигену й NR¹⁸;

R¹⁵ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл або галоген-C₁₋₆-алкіл;

R¹⁶ являє собою гідроген, гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл або ціано;

R¹⁷ являє собою гідроген, гідрокси, галоген-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкіл або ціано;

5 R¹⁸ являє собою гідроген або C₁₋₆-алкіл;

n у кожному випадку незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p у кожному випадку незалежно дорівнює 1, 2 або 3; i

q дорівнює 0, 1 або 2.

10 3. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹ являє собою гідроген.

4. Сполука формули (I) за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R² являє собою гідроген.

5. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ являє собою гідроген.

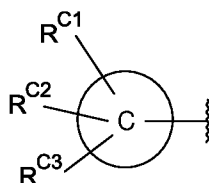
15 6. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ являє собою гідроген.

7. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁵ являє собою гідроген або галоген-C₁₋₆-алкіл.

20 8. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁵ являє собою гідроген.

9. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁶ являє собою C₆₋₁₄-арил.

10. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁷ являє собою гідроген, гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси, галоген-



25 C₁₋₆-алкокси, SF₅ або групу

де

C являє собою 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикліл;

R^{C1} являє собою C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл або оксо; i

обидва R^{C2} і R^{C3} являють собою гідроген.

30 11. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁷ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси або SF₅.

12. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁷ являє собою гідроген, флуор, хлор, CF₃, метил, метокси, трифлуорметокси або SF₅.

35 13. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁸ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкіл або галоген.

14. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁸ являє собою гідроген, галоген-C₁₋₆-алкіл або галоген.

40 15. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁸ являє собою гідроген, CF₃, хлор або флуор.

16. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁹ являє собою гідроген.

17. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹⁰ являє собою галоген або галоген-C₁₋₆-алкіл.

45 18. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹⁰ являє собою галоген-C₁₋₆-алкіл.

19. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹⁰ являє собою CF₃.

50 20. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹¹ являє собою гідроген або галоген-C₁₋₆-алкіл.

21. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹¹ являє собою гідроген або CF₃.

22. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹² являє собою гідроген.

23. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою феніл або піридил.

24. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

5 X являє собою C-R⁵;

L являє собою ковалентний зв'язок, -(CH₂)_n-N(C₁₋₆-алкіл)-, -(CH₂)_n-NH-, -(CH₂)_n-O-, -OCH₂-, -CH₂-, -SO₂-, -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)- або -SO₂-NH-;

n дорівнює 0 або 1; i

R⁵ є таким, як визначено в цьому документі.

10 25. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X являє собою C-R⁵;

L являє собою ковалентний зв'язок, -CH₂O-, -O-, -OCH₂-, -CH₂- або -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)-; i

R⁵ є таким, як визначено в цьому документі.

15 26. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X являє собою C-R⁵;

L являє собою ковалентний зв'язок, -CH₂O-, -O-, -OCH₂-, -CH₂- або -SO₂-N(метил)-; i

R⁵ є таким, як визначено в цьому документі.

20 27. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X являє собою N;

L являє собою ковалентний зв'язок, -CH₂-, -CHR⁶- або -SO₂-; i

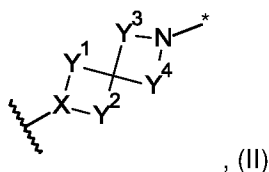
R⁶ є таким, як визначено в цьому документі.

25 28. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X являє собою N; i

L являє собою -CH₂- або -SO₂-.

30 29. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де В являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



де:

X є таким, як визначено в цьому документі;

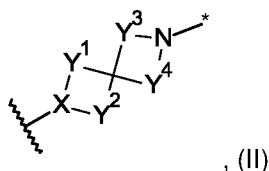
35 кожен з Y¹, Y², Y³ і Y⁴ незалежно являє собою -(CH₂)_m-, -(CH₂)_mO-, -O(CH₂)_m-, -(CH₂)_mNH- або -NH(CH₂)_m-;

m у кожному випадку незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); i

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I).

40 30. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де В являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



де:

X є таким, як визначено в цьому документі;

45 Y¹ являє собою -(CH₂)_m- або -(CH₂)_mO-, де m дорівнює 1 або 2;

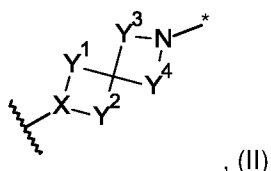
Y² являє собою -CH₂- або -CH₂O-;

кожен з Y³ і Y⁴ незалежно являє собою -(CH₂)_m-, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); i

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I).

50 31. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де В являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



де:

X є таким, як визначено в цьому документі;

Y¹ являє собою -CH₂-;

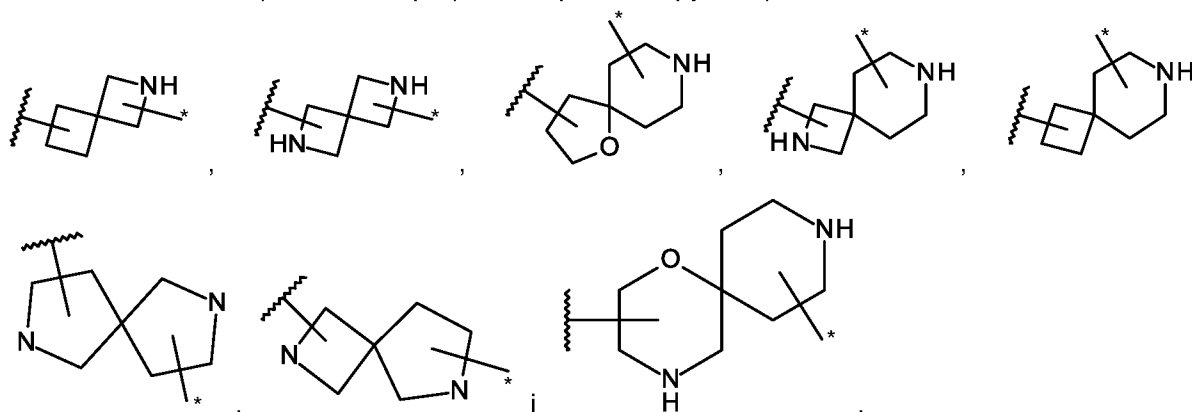
5 Y² являє собою -CH₂- або -CH₂O-;

кожен з Y³ і Y⁴ незалежно являє собою -(CH₂)_m-, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I).

32. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль,
10 де В являє собою біциклічний спіроцикл, вибраний із групи, що складається з:



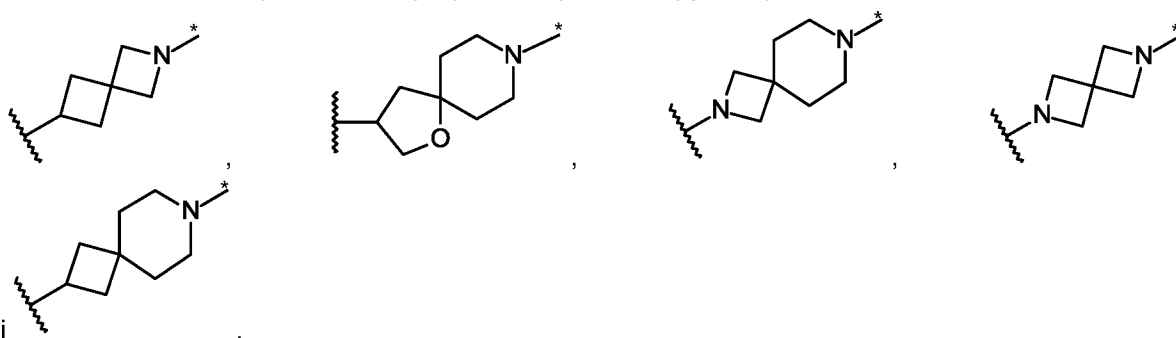
де:

15 (i) хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і
зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I); або

(ii) хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I);
і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I).

33. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль,
20 де В являє собою біциклічний спіроцикл, вибраний із групи, що складається з:



і де хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до L у формулі (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу В до залишку формули (I).

25 34. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

(i) X являє собою C-R⁵;

L являє собою ковалентний зв'язок, -CH₂-N(C₁₋₆-алкіл)-, -CH₂-NH-, -O-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂-, -

SO₂-, -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)- або -SO₂-NH-; і

A являє собою:

30 (i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

(iii) X являє собою N;

L являє собою ковалентний зв'язок, -CH₂-, -CHR⁶- або -SO₂-; і

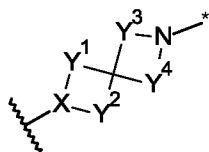
A являє собою C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

35 (iii) X являє собою N;

L являє собою C₁₋₆-алкоксикарбоніл; і

A відсутній;

B являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



, (II)

5 де:

Y¹ являє собою -(CH₂)_m- або -(CH₂)_mO-, де m дорівнює 1 або 2;

Y² являє собою -CH₂- або -CH₂O-;

кожен з Y³ і Y⁴ незалежно являє собою -(CH₂)_m-, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу B до L у формулі (I); і

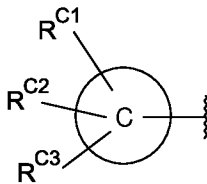
10 зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу B до залишку формули (I);

кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁹ і R¹² являє собою гідроген;

R⁵ являє собою гідроген або C₁₋₆-алкіл;

R⁶ являє собою C₆₋₁₄-арил;

R⁷ являє собою гідроген, гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси або



15 галоген-C₁₋₆-алкокси, SF₅ або групу ;

R⁸ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкіл або галоген;

R¹⁰ являє собою галоген-C₁₋₆-алкіл;

R¹¹ являє собою гідроген або галоген-C₁₋₆-алкіл;

R^{C1} являє собою C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл або оксо;

20 обидва R^{C2} і R^{C3} являють собою гідроген; і

C являє собою 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл.

35. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

(i) X являє собою C-R⁵;

L являє собою -CH₂O-, -OCH₂-, -O-, -CH₂- або -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)-; і

25 A являє собою:

(i) C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

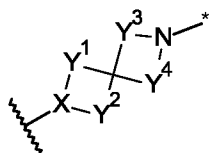
(ii) 5-14-членний гетероарил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

(iii) X являє собою N;

L являє собою -CH₂- або -SO₂-; і

30 A являє собою C₆₋₁₄-арил, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

B являє собою біциклічний спіроцикл, що має формулу (II):



, (II)

де:

Y¹ являє собою -CH₂-;

35 Y² являє собою -CH₂- або -CH₂O-;

кожен з Y³ і Y⁴ незалежно являє собою -(CH₂)_m-, де m дорівнює 1 або 2;

хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу B до L у формулі (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу B до залишку формули (I);

кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ і R¹² являє собою гідроген;

40 R⁷ являє собою гідроген, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси або SF₅;

R⁸ являє собою гідроген, галоген-C₁₋₆-алкіл або галоген;

R¹⁰ являє собою галоген-C₁₋₆-алкіл; і

R¹¹ являє собою гідроген або галоген-C₁₋₆-алкіл.

45 36. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

(i) X являє собою C-R⁵;

L являє собою -CH₂O-, -OCH₂-, -O-, -CH₂- або -SO₂-N(метил)-; і

A являє собою:

(i) феніл, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

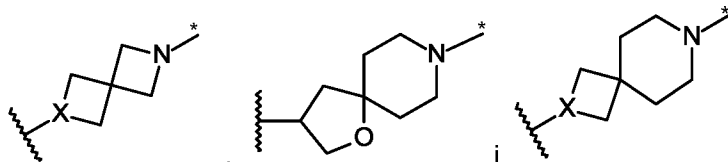
5 (ii) піридил, заміщений R¹⁰, R¹¹ і R¹²; або

(iii) X являє собою N;

L являє собою -CH₂- або -SO₂-; і

A являє собою феніл, заміщений R⁷, R⁸ і R⁹; або

B являє собою біциклічний спіроцикл, вибраний із групи, що складається з:



10 де хвиляста лінія позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу B до L у формулі (I); і

зірочка позначає точку приєднання біциклічного спіроциклу B до залишку формули (I);

кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ і R¹² являє собою гідроген;

R⁷ являє собою гідроген, флуор, хлор, CF₃, метил, метокси, трифлуорметокси або SF₅;

15 R⁸ являє собою гідроген, CF₃, хлор або флуор;

R¹⁰ являє собою CF₃; і

R¹¹ являє собою гідроген або CF₃.

37. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука формули (I) вибрана з групи, що складається з:

20 (4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

25 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-метокси-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

30 (4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-хлор-2-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

35 (4aR,8aS)-6-(6-(2,4-дифлуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(3-флуор-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

40 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-флуорбензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

45 (4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(7-(2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

50 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

рац-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;

55 рац-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-

- азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;
- рац-(4aR,8aS)-6-(2-бензгідріл-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- рац-(4aR,8aS)-6-(4-((4-флуорфеніл)сульфоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 5 (4aR,8aS)-6-(6-((4,5-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(6-((5,6-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 10 2-хлор-4-флуор-N-метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;
- (4aR,8aS)-6-(6-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(6-((4-метил-3-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 15 (4aR,8aS)-6-(2-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(6-((2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 20 N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-4-(трифлуорметил)бензолсульфонамід;
- N-метил-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;
- 2-хлор-4-флуор-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)бензолсульфонамід;
- 25 N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)-3-(трифлуорметил)бензолсульфонамід;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 30 (4aR,8aS)-6-(3-((2-хлор-4-флуорбензил)(метил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 35 (4aR,8aS)-6-(2-((4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- рац-(4aR,8aS)-6-(3-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 40 (4aR,8aS)-6-(2-(фенілсульфоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- рац-трет-бутил-6-((4aR,8aS)-3-оксооктагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилату;
- (4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 45 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-6-гідроксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(6-(2-гідроксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 50 (4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-6-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(6-(4-(пентафлуор-16-сульфаніл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 55 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- (4aR,8aS)-6-(6-(2,4-дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;
- 60 (4aR,8aS)-6-(6-(2-метокси-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-

- карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфенокси)метил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)окси)-6-(трифлуорметил)-2-
 5 азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметил)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-
 2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(трифлуорметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 10 (4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-флуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-6-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-
 2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-
 15 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 20 (4aR,8aS)-6-(2-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(4-ізопропоксифеніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-
 25 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-метокси-3-метилфеніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(2-(4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-
 2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 30 (4aR,8aS)-6-(2-(2-флуорпіридин-4-іл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2,5-біс(трифлуорметил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-
 2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-
 35 карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-
 2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-((3-хлор-4-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 40 (4aR,8aS)-6-(6-((2,4-біс(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2,6-дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-
b][1,4]оксазин-3(4Н)-ону і
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-метоксибензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-
 45 *b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону.
 38. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятна сіль,
 де вказана сполука формули (I) вибрана з групи, що складається з:
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 50 (4aR,8aS)-6-(2-(2-флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-7-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)гексагідро-
 2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-метокси-5-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 55 карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметокси)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-
 карбоніл)гексагідро-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 (4aR,8aS)-6-(6-(2-хлор-4-флуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-
 піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону;
 60 (4aR,8aS)-6-(6-(4-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2Н-

піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-хлор-2-(трифлуорметил)феноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-дифлуорфеноксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-біс(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(пентафлуор-16-сульфаніл)феніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-дифлуорбензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-метокси-4-(трифлуорметил)бензил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону і

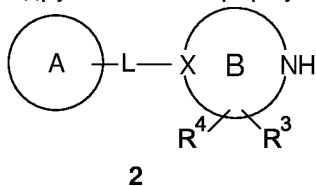
(4aR,8aS)-6-(6-((2-хлор-4-флуорфеноксі)метил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)гексагідро-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону.

39. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38 або її фармацевтично прийнятних солей, який включає:

(а) взаємодію першого аміну формули 1:



де R¹ і R² є такими, як описано в будь-якому одному з пп. 1-38, з другим аміном формули 2:



де A, B, L, X, R³ і R⁴ є такими, як описано в будь-якому одному з пп. 1-38, в присутності основи та реагенту, що утворює сечовину, з утворенням зазначеної сполуки формули (I); і, за потреби,

(б) перетворення зазначеної сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятні солі.

40. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, отримана відповідно до способу за п. 39.

41. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38 і 40, причому вказана сполука формули (I) має IC₅₀ щодо моноацилгліцеролліпази нижче 10 мкМ.

42. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 для застосування як терапевтично активної речовини.

43. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 і терапевтично інертний носій.

44. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 або фармацевтичної композиції за п. 43 в лікуванні або профілактиці нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця.

45. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 або фармацевтичної композиції за п. 43 в лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії, гепатоцелюлярної карциноми, канцерогенезу товстої кишки, раку яєчників, нейропатичного болю, нейропатії, викликаної хіміотерапією, гострого болю, хронічного болю та/або спастичності, пов'язаної з болем, у ссавця.

46. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 або фармацевтична композиція за п. 43 для застосування в лікуванні або профілактиці нейрозапалення, нейродегенеративних

захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця.

47. Сполука формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 або фармацевтична композиція за п. 43 для застосування в лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії, гепатоцелюлярної карциноми, канцерогенезу товстої кишки, раку яєчників, нейропатичного болю, нейропатії, викликаної хіміотерапією, гострого болю, хронічного болю та/або спастичності, пов'язаної з болем, у ссавця.

48. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 у виготовленні лікарського препарату для лікування або профілактики нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця.

49. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 у виготовленні лікарського препарату для лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії, гепатоцелюлярної карциноми, канцерогенезу товстої кишки, раку яєчників, нейропатичного болю, нейропатії, викликаної хіміотерапією, гострого болю, хронічного болю та/або спастичності, пов'язаної з болем, у ссавця.

50. Спосіб лікування або профілактики нейрозапалення, нейродегенеративних захворювань, болю, раку та/або психічних розладів у ссавця, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 або фармацевтичної композиції за п. 43.

51. Спосіб лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, травматичного пошкодження головного мозку, нейротоксичності, інсульту, епілепсії, тривожності, мігрені, депресії, гепатоцелюлярної карциноми, канцерогенезу товстої кишки, раку яєчників, нейропатичного болю, нейропатії, викликаної хіміотерапією, гострого болю, хронічного болю та/або спастичності, пов'язаної з болем, у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I) за будь-яким одним із пп. 1-38, 40 і 41 або фармацевтичної композиції за п. 43.