



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125120** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 9/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 00139	(72) Винахідник(и): Тран Туй-Анх (US), До Цюйєнь-Цюйєнь (US), Уллман Бретт (US), Блекбурн Ентоні К. (US), Нагура Маїко (US)
(22) Дата подання заявки: 05.06.2017	(73) Володілець (володільці): АРЕНА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., 6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 13.01.2022	(74) Представник: Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/346,293	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/060122 A2, 08.06.2006 WO 01/43744 A1, 21.06.2001 WO 99/65895 A1, 23.12.1999 WO 2010/058318 A1, 27.05.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.06.2016	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2019, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 12.01.2022, Бюл.№ 2	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2017/035867, 05.06.2017	

(54) МОДУЛЯТОРИ БЕТА-3 АДРЕНЕРГІЧНОГО РЕЦЕПТОРА, КОРИСНОГО ПРИ ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ОПОСЕРЕДКОВАНИХ НИМ РОЗЛАДІВ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до сполук Формули (Ia) і до їх фармацевтичних композицій, які модулюють активність бета-3 адренергічного рецептора. Сполуки даного винаходу і їх фармацевтичні композиції спрямовані на способи, корисні при лікуванні розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором, такого як серцева недостатність; серцева діяльність при серцевій недостатності; смертність, повторний інфаркт та/або госпіталізація у зв'язку з серцевою недостатністю; гостра серцева недостатність; гостра декомпенсована серцева недостатність; застійна недостатність кровообігу; важка застійна недостатність кровообігу; ішемічне ураження органів, пов'язане з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму та/або ураження печінки); серцева недостатність внаслідок дисфункції лівого шлуночка; серцева недостатність з нормальною фракцією викиду; серцево-судинна смерть після інфаркту міокарда; серцево-судинна смерть у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка; лівошлуночкова недостатність; дисфункція лівого шлуночка; серцева недостатність II класу, використовуючи

UA 125120 C2

систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцева недостатність III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцева недостатність IV класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); ФВЛШ LVEF <40 % за радіонуклідною вентрикулографією і ФВЛШ ≤ 35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією та пов'язаних з цим станів.

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до сполук Формули (Ia) і їх фармацевтичних композицій, що модулюють активність бета-3 адренергічного рецептора. Сполуки даного винаходу і їх фармацевтичні композиції спрямовані на способи, корисні при лікуванні розладу опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором, такого як серцева недостатність; серцева діяльність при серцевій недостатності; смертність, повторний інфаркт та/або госпіталізація у зв'язку з серцевою недостатністю; гостра серцева недостатність; гостра декомпенсована серцева недостатність; застійна недостатність кровообігу; важка застійна недостатність кровообігу; ішемічне ураження органів, пов'язане з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму та/або ураження печінки); серцева недостатність внаслідок дисфункції лівого шлуночка; серцева недостатність з нормальною фракцією викиду; серцево-судинна смерть після інфаркту міокарда; серцево-судинна смерть у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка; лівошлуночкова недостатність; дисфункція лівого шлуночка; серцева недостатність II класу використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцева недостатність III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцева недостатність IV класу використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); ФВЛШ LVEF <40 % за радіонуклідною вентрикулографією; і ФВЛШ ≤ 35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангиографією та пов'язаних з цим станів.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

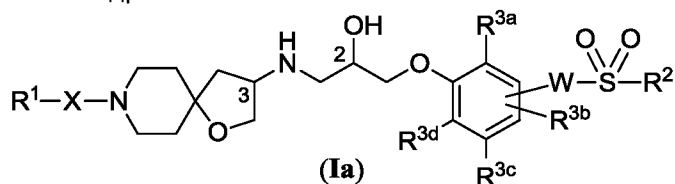
Гостра серцева недостатність - це швидке зниження функції серця, яке може викликати анексію тканин (особливо мозку), що призводить до смерті. Гостра серцева недостатність може виникати у раніше безсимптомних індивідуумів (наприклад, індивідуумів з набряком легенів або кардіогенним шоком), або у осіб з різким загостренням хронічної серцевої недостатності...

При здоровому серці, дії бета-1 і бета-2 адренергічних рецепторів є домінуючими і діють через Gs-пов'язаний шлях, збільшуючи силу і частоту скорочення міокарда, в той час як бета-3-адренергічні рецептори діють через Gi- пов'язаний eNOS шлях справляючи слабкі негативні інотропні ефекти. При серцевій недостатності дії бета-1 і бета-2 адренергічних рецепторів знижуються або десенсибілізуються, в той час як дія бета-3 адренергічних рецепторів підвищуються, тим самим посилюючи негативні ефекти бета-3 агонізму на серцеву скорочуваність... Morimoto, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286: H2425-H2433, 2004; Kulandavelu, J Am College Cardiology 59(22): 1988-90, 2012.

У ндивідуумів осіб, що відчувають гостру серцеву недостатність, короткотермінова мета полягає у збільшенні скорочуваності міокарда та поліпшенні гемодинамічного статусу. Сучасний стандарт лікування гострої серцевої недостатності включає введення інотропів - агентів, що змінюють силу або енергію серцевих скорочень. Ці агенти, як правило, застосовуються в умовах інтенсивної терапії шляхом безперервного введення. Приклади таких агентів включають адреналін, добутамін, допамін, левосімендан і норадреналін. Проте, початкове поліпшення скорочуваної здатності міокарду за рахунок даних агентів може супроводжуватися прискореною смертністю. Katz AM and Konstam MA, Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management, Lippincott, Williams & Wilkins, 2nd edition, 1999. Надмірна смерть після введення даних препаратів була пов'язана з посиленням тахікардії та споживання оксисену мікардом, що призводить до аритмії та ішемії міокарду. Francis et al., J Am College of Cardiology 63(20): 2069-2078, 2014.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Один аспект даного винаходу перекиває деякі похідні 1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл-амінопропаніл-ефіру, вибрані з сполук Формули (Ia), та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати:



де:

X являє собою -SO₂-, -C(=O)-, або -CH₂C(=O)-;

W відсуній або C₁-C₃ алкілен;

R¹ являє собою "арил" або "гетероарил", де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкілу, аміно, ціано, C₃-C₇ циклоалкілу,

C₁-C₆ галогеналкілу, галогену, гідроксилу, оксо, та сульфамойлу; і де вищезгаданий C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкілкарбоксаміду, -Y-C₃-C₇-циклоалкілу, -Y-C₁-C₆-алкілен-Z, C₁-C₆ алкіламіно, C₁-C₆ галогеналкіламіно, та гетероциклілу;

5 Y незалежно вибраний з: -O-, -NH-, та -N-(C₁-C₄ алкіл)-;

Z незалежно вибраний з: гідроксилу, C₁-C₆ алкокси, аміно, C₁-C₆ алкіламіно, та C₂-C₆ діалкіламіно;

10 R² вибраний з: C₂-C₆ алкенілу, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₇ циклоалкілу, гетероциклілу та C₁-C₆ галогеналкілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіленгідроксилу, аміно, арилу, C₃-C₇ циклоалкілу, ціано, C₃-C₇ галогенциклоалкілу, гідроксилу, та оксо; і

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} являють собою кожен незалежно H або галоген.

15 Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичного продукту, вибраного з: фармацевтичної композиції, складу, форми одиничного дозування і набору; кожне включає сполуку даного винаходу.

Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сполуку даного винаходу, і фармацевтично прийнятний носій.

20 Один аспект даного винаходу відноситься до способів одержання фармацевтичних композицій, що включають стадію змішування сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятного носія.

Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування або запобігання розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором у індивідуума, що включає введення індивідууму, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

25 Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування або попередження серцевої недостатності у індивідуума, що передбачає введення індивідууму, який цього потребує, терапевтично ефективні кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

30 Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування пацієнта з гіпотензією, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

35 Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування пацієнта з пограничною гіпотензією, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

40 Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування пацієнта з нормальним артеріальним тиском, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом...

45 Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування пацієнта з гіпертензією, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування пацієнта після інфаркту міокарда, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

50 Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування або запобігання розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором, у індивідуума.

55 Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування або попередження серцевої недостатності у індивідуума.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта з гіпотензією.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта з граничною гіпотензією.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта з нормальним артеріальним тиском.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта з гіпертензією t.

5 Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта після інфаркту міокарда.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для застосування в способі лікування тіла людини або тварини шляхом терапії.

10 Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для застосування в способі лікування або запобігання розладу опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором у індивідуума

15 Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для застосування в способі лікування або запобігання серцевої недостатності у індивідуума.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для застосування в способі лікування пацієнта з гіпотензією.

20 Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для застосування в способі лікування пацієнта з граничною гіпотензією.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для застосування в способі лікування пацієнта з нормальним артеріальним тиском.

25 Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для застосування в способі лікування пацієнта з гіпертензією.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для застосування в способі лікування пацієнта після інфаркту міокарда.

30 У деяких варіантах реалізації винаходу, розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, вибраний із списку, що складається з: серцевої недостатності; серцевої діяльності при серцевій недостатності; смертності, повторного інфаркту та / або госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю; гострої серцевої недостатності; гострої декомпенсованої серцевої недостатності; застоїсної недостатності кровообігу; важкої застоїсної недостатності кровообігу; ішемічного ураження органів, пов'язаного з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму та/або ураження печінки); серцевої недостатності внаслідок дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності з нормальною фракцією викиду; серцево-судинної смертності після інфаркту міокарда; серцево-судинної смертності у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка; лівошлуночкової недостатності; дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності II класу використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності IV класу використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); ФВЛШ (LVEF) <40 % за радіонуклідною вентрикулографією; і ФВЛШ ≤35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією.

50 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою серцеву недостатність

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою знижену серцеву діяльність при серцевій недостатності.

55 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою смертність, повторний інфаркт та/або госпіталізацію у зв'язку з серцевою недостатністю

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою гостру серцеву недостатність.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою гостру декомпенсовану серцеву недостатність.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою застоюну недостатність кровообігу.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою важку застоюну недостатність кровообігу.

5 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою ішемічне ураження органів, пов'язаного з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму та / або ураження печінки).

10 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою серцеву недостатність внаслідок дисфункції лівого шлуночка.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою серцеву недостатність з нормальною фракцією викиду.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою серцево-судинну смертність після інфаркту міокарда.

15 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою серцево-судинну смертність у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою лівошлуночкову недостатність.

20 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою дисфункцію лівого шлуночка.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою серцеву недостатність II класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

25 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою серцеву недостатність III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою серцеву недостатність IV класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

30 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою фракцію викиду лівого шлуночка (LVEF) < 40 % за радіонуклідною вентрикулографією.

35 У деяких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором являє собою фракцію викиду лівого шлуночка (LVEF) ≤ 35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією...

40 В даному документі описані антагоністи бета-3 адренергічних рецепторів, корисних для підсилення скоротливості серця. Дані сполуки є селективними до бета-3 адренергічного рецептора і мають чіткий механізм дії, який відрізняється від запропонованих інотропів з відомими кардіотоксичними ефектами.

45 Оскільки, як відомо, підвищена активність бета-3 адренергічного рецептора інгібує скоротливу здатність серця при серцевій недостатності, були проведені дослідження для оцінки впливу антагоністів бета-3 адренергічних рецепторів на скорочувальну функцію. Як описано в даному документі, ці дослідження демонструють, що інгібування бета-3 адренергічного рецептора антагоністами бета-3 адренергічних рецепторів покращує скорочувальну функцію скорочення і гемодинамічний статус при серцевій недостатності. Існує потреба в нових препаратах, які підвищують скоротність серця, уникаючи при цьому кардіотоксичних ефектів.

Дані та інші аспекти винаходу, розкриті в даному документі, будуть викладені більш детально, по мірі розкриття патенту.

50 КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На Фіг. 1 показана загальна схема синтезу для одержання інтермедіатів, корисних при отриманні Сполук Формули (Ia), де PG¹ (тобто захисна група 1) може бути різними захисними групами, відомими фахівцю в даній області, така як бензилоксикарбаматна група.

55 На Фіг. 2 показана загальна схема синтезу для одержання інтермедіатів, корисних при отриманні Сполук Формули (Ia), де PG¹ (тобто захисна група 1) та PG² (захисна група 2) може представляти собою безліч захисних груп, відомих фахівцю в даній області, таких як група бензилоксикарбаматна (Cbz) група і трет-бутоксикарбонільна (BOC) група. У деяких випадках PG¹ і PG² є різними і є ортогональними захисними групами, такими як, PG¹ являє собою Cbz, а PG² являє собою BOC.

На Фіг. 3 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia). Зрозуміло, що один або більше хіральних інтермедіатів можуть бути використані в схемі для забезпечення хіральних сполук Формули (Ia).

На Фіг. 4 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia). Зрозуміло, що один або більше хіральних інтермедіатів можуть бути використані в схемі для забезпечення хіральних сполук Формули (Ia). PG¹ і PG² являють собою захисні групи, такі як, БОС (трет-бутилоксикарбоніл), Cbz (карбоксибензил або альтернативно бензилоксикарбамат) тощо.

На Фіг. 5 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia). It is understood that one or more chiral intermediates can be used in the scheme to provide chiral Сполук Формули (Ia).

На Фіг. 6 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia), з використанням хіального оксирану.

На Фіг. 7 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia), з використанням хіального оксирану і проміжного хіального аміну (див. Фіг. 2).

На Фіг. 8 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia), з використанням хіального оксирану і проміжного хіального аміну (див. Фіг. 2).

На Фіг. 9 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia), з використанням хіального оксирану і проміжного хіального аміну (див. Фіг. 2).

На Фіг. 10 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia), з використанням хіального оксирану і проміжного хіального аміну (див. Фіг. 2).

На Фіг. 11 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia). Зрозуміло, що в схемі може бути використаний один або більше хіральних проміжних сполук для одержання хіральних сполук Формули (Ia).

На Фіг. 12 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia). Зрозуміло, що в схемі може бути використаний один або більше хіральних проміжних сполук для одержання хіральних сполук Формули (Ia).

На Фіг. 13 показана загальна схема синтезу для одержання Сполук Формули (Ia). Зрозуміло, що в схемі може бути використаний один або більше хіральних проміжних сполук для одержання хіральних сполук Формули (Ia).

На Фіг. 14 показані три загальні схеми синтезу для одержання певних Сполук Формули (Ia), де X являє собою -SO₂-, -C(=O)-, та -CH₂C(=O)-. Зрозуміло, що проміжні продукти можуть бути хіральними, забезпечуючи одержання хіральних сполук Формули (Ia).

На Фіг. 15 представлена загальна схема синтезу для одержання певних проміжних сполук, корисних для одержання Сполук Формули (Ia).

На Фіг. 16 представлена загальна схема синтезу для одержання певних проміжних сполук, корисних для одержання Сполук Формули (Ia).

На Фіг. 17 представлена загальна схема синтезу для одержання певних проміжних сполук, корисних для одержання Сполук Формули (Ia).

На Фіг. 18 представлена загальна схема синтезу для одержання певних проміжних сполук, корисних для одержання Сполук Формули (Ia).

На Фіг. 19 представлена загальна схема синтезу для одержання певних Сполук Формули (Ia) де R¹ являє собою -Ar¹-Ar². Зрозуміло, що Ar¹ та Ar² може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, як описано в даному документі.

На Фіг. 20 представлена загальна схема синтезу для одержання певних Сполук Формули (Ia) де R¹ являє собою -Ar¹-Ar². На схемі конкретно показано, що Ar² заміщений принаймні -CH₂OH або -CH₂NH-C₁-C₆ алкілом. Зрозуміло, що Ar¹ та Ar² (виключивши атом кільця Ar², який пов'язаний або з -CH₂OH або з -CH₂NH-C₁-C₆ алкілом) може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, як описано в даному документі.

На Фіг. 21 представлена загальна схема синтезу для одержання певних Сполук Формули (Ia) де R¹ являє собою -Ar¹-Ar². На схемі конкретно показано, що Ar² заміщений принаймні -CH₂NH₂. Зрозуміло, що Ar¹ та Ar² (виключивши атом кільця Ar² який пов'язаний з -CH₂NH₂) може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, як описано в даному документі.

На Фіг. 22 представлена загальна схема синтезу для одержання певних Сполук Формули (Ia) де R¹ являє собою -Ar¹-Ar². На схемі конкретно показано, що Ar² заміщений принаймні -C(=O)H або -CH₂NH-C₁-C₆ алкілом. Зрозуміло, що Ar¹ та Ar² (виключивши атом кільця Ar² який пов'язаний або з -C(=O)H або з -CH₂NH-C₁-C₆ алкілом) може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, як описано в даному документі.

На Фіг. 23 представлена загальна схема синтезу для одержання певних Сполук Формули (Ia) де R¹ являє собою 4-гідрокси-хінолін-3-іл (або споріднений з ним тавтомер, такий як 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл) або 1-(C₁-C₆-алкіл)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл, такий як, 1-етил-4-

оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл. Зрозуміло, що R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} , та R^{23d} можуть бути C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілом, аміно, ціано, C_3 - C_7 циклоалкілом, C_1 - C_6 галогеналкілом, галогеном, гідроксиллом, оксо, та сульфамілом, і вказані C_1 - C_6 алкіл та C_3 - C_7 циклоалкіл кожен може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілкарбоксаміду, $-Y-C_3-C_7$ -циклоалкілу, $-Y-C_1-C_6$ -алкілен- Z , C_1 - C_6 алкіламіну, C_1 - C_6 галогеналкіламіну, і гетероциклілу, де Y і Z являють собою такі, як визначено в даному документі.

На Фіг. 24 представлена загальна схема синтезу для введення R^2 в Сполуки Формули (Ia) де W являє собою зв'язок.

На Фіг. 25 представлена схема введення сполук за даним винаходом нормальним щурам у Прикладі 4.

На Фіг. 26 представлена схема введення сполук за даним винаходом щурам з серцевою недостатністю у Прикладі 4.

На Фіг. 27 продемонстровано інгібування негативних ефектів BRL на тиск у лівому шлуночку LVP у нормальних щурів після введення Сполуки 123 (Приклад 4).

На Фіг. 28 продемонстровано інгібування негативних ефектів BRL на тиск у лівому шлуночку LVP у нормальних щурів після введення Сполуки 310 (Приклад 4).

На Фіг. 29 продемонстровано інгібування негативних ефектів BRL на тиск у лівому шлуночку LVP у нормальних щурів після введення Сполуки 163 (Приклад 4).

На Фіг. 30 продемонстровано інгібування негативних ефектів BRL на тиск у лівому шлуночку LVP у нормальних щурів після введення Сполуки 154 (Приклад 4).

На Фіг. 31 продемонстровано інгібування негативних ефектів BRL на тиск у лівому шлуночку LVP у нормальних щурів після введення Сполуки 88 (Приклад 4).

На Фіг. 32 продемонстровано інгібування негативних ефектів BRL на тиск у лівому шлуночку LVP у щурів з серцевою недостатністю після введення Сполуки 88 (Приклад 4).

На Фіг. 33A представлено приклад ефекту Сполуки 88 у собаки до прояву серцевої недостатності.

На Фіг. 33B представлено приклад ефекту Сполуки 88 у собаки після прояву серцевої недостатності. Горизонтальна пунктирна лінія на графіках являє собою базовий рівень тиску ЛШ, що вказує на наявність серцевої недостатності (порівняйте нижчі рівні тиску ЛШ на Фіг. 33A та базовий рівень тиску ЛШ на Фіг. 33B).

На Фіг. 34 представлено ефект Сполуки 88 на гемодинаміку і скорочувальну здатність лівого шлуночка ЛШ у нормальних собак ($n=4$).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ ВИЗНАЧЕННЯ

Для ясності і послідовності узгодженості, такі визначення будуть використовуватися в даному патентному документі.

Як використовується в даному описі, "введення" означає забезпечення сполуки винаходу або іншої терапії, лікарського засобу або лікування індивідууму, який потребує лікування, у формі, яку можна вводити в організм тіла даного індивідууму у терапевтично корисній формі та в терапевтично корисній кількості, включаючи, але не обмежуючись цим: пероральні дозовані форми, такі як таблетки, капсули, сиропи, суспензії та подібні; ін'єкційні лікарські форми, такі як внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньочеревні або ін; трансдермальні лікарські форми, включаючи креми, желе, порошки або пластирі; букальні лікарські форми; інгаляційні порошки, спреї, суспензії та подібні; і ректальні супозиторії. Практикуючий лікар системи охорони здоров'я може безпосередньо забезпечувати сполуку індивідууму у формі зразка або може непрямо надати сполуку індивідууму шляхом надання усного або письмового рецепту для сполуки. Також, наприклад, людина може одержати сполуку самостійно без участі лікаря-медичного працівника. Коли сполуку вводять індивідууму, організм перетворюється сполукою певним чином. Коли сполуку за винаходом забезпечують в комбінації з одним або більше іншими агентами, розуміють, що "введення" включає в себе сполуку та інші агенти, що вводяться одночасно або в різний час. Коли агентикомбінації вводять одночасно, їх можна вводити разом у єдину композицію або їх можна вводити окремо.

Термін "антагоніст", як використовується в даному документі "означає фрагмент, який може здійснювати конкурентне зв'язування з β_3 -адренергічним рецептором як агоніст (наприклад, ендогенний ліганд), але не активує або істотно знижує внутрішньоклітинну відповідь у порівнянні з агоністом; і таким чином, може пригнічувати внутрішньоклітинні реакції агоніста або часткового агоніста. "Антагоніст" не зменшує початкову внутрішньоклітинну відповідь або робить це в незначній мірі за відсутності агоніста або часткового агоніста.

Термін "композиція" означає сполуку або її кристалічну форму, включаючи, але не обмежуючись цим, солі, сольвати та гідрати сполуки даного винаходу в комбінації з принаймні одним додатковим компонентом, така як композиція, отримана / приготована під час синтезу, попереднього формування, у процесі випробувань (тобто ТСХ, ВЕРХ, ЯМР зразки) тощо.

5 Термін "гідрат", як використовується в даному документі, означає сполуку винаходу або її сіль, яка додатково включає стехіометричну або нестехіометричну кількість води, зв'язаної нековалентними міжмолекулярними силами.

Термін "потребує лікування" та термін "що потребують цього" коли йдеться про лікування використовуються взаємозамінно, щоб означати судження, винесене особою, що здійснює догляд (наприклад, лікарем, медсестрою, практикуючою медсестрою тощо у випадку з людьми; ветеринарний лікар у випадок тварин, у тому числі ссавців, що не є людьми), які людина або тварина вимагають або будуть мати користь від лікування. Це рішення приймається виходячи з різних чинників, що знаходяться в сфері спеціальних знань особи, що здійснює догляд, але що включають в себе знання про те, що індивідуум або тварина є хворими, або стануть хворими внаслідок захворювання, стану чи розладу, що піддаються лікуванню сполуками винаходу. Відповідно, сполуки даного винаходу можуть бути використані захисним або профілактичним способом; або сполуки винаходу можуть бути використані для полегшення, інгібування або пом'якшення захворювання, стану або розладу.

20 Термін "індивід" означає будь-яку тварину, включаючи ссавців, таких як миші, щури, інші гризуни, кролики, собаки, кішки, свині, велика рогата худоба, вівці, коні, примати та люди. У деякому варіанті здійснення винаходу "індивід" відноситься до людей.

25 Термін "фармацевтична композиція" означає конкретну композицію, яка містить щонайменше один активний інгредієнт; включаючи, але не обмежуючись цим, солі, сольвати та гідрати сполук даного винаходу, причому композиція піддається дослідженню для конкретного, ефективного результату у ссавця (наприклад, без обмеження, людини). Спеціалісти в даній галузі зрозуміють та оцінять методи, придатні для визначення того, чи активний інгредієнт має бажаний ефективний результат, заснований на потребах спеціаліста в даній галузі.

30 Фраза "фармацевтично прийнятні солі, сольвати та гідрати", коли мова йде про сполуку/сполуки, як описано в даному документі, охоплює фармацевтично прийнятні сольвати та/або гідрати сполуки/сполук, фармацевтично прийнятні солі сполуки/сполук, а також фармацевтично прийнятні сольвати та/або гідрати фармацевтично прийнятних солей сполуки/сполук. Також зрозуміло, що коли фраза "фармацевтично прийнятні сольвати та гідрати" або фраза "фармацевтично прийнятний сольват або гідрат" використовується, коли мова йде про сполуку/сполуки, як описано в даному документі, що є солями, вона охоплює фармацевтично прийнятні сольвати та/або гідрати таких солей. Рядовий фахівець в даній галузі також розуміє, що гідрати являють собою підрид сольватів...

35 Термін "призначення" стосується порядку, дозволу або рекомендації щодо застосування препарату або іншої терапії, лікарського засобу чи лікування. У деяких варіантах здійснення винаходу, постачальник медичних послуг дає усну консультацію, рекомендацію або дозвіл на застосування препарату, схеми дозування або іншої методики лікування для індивідуума. Медичний працівник може надати або не надати виписаний рецепт на препарат, схему дозування або лікування. Крім того, постачальник послуг охорони здоров'я може забезпечити або може не забезпечити сполуку або лікування індивідууму. Наприклад, постачальник медичних послуг може порадити особі, де можна одержати сполуку без надання сполуки. У деяких варіантах здійснення медичний працівник може надати виписаний рецепт на препарат, схему дозування або лікування індивідуума. Рецепт може бути виписаний на папері або записаний на електронних носіях. Крім того, рецепт можна замовити дзінком(усно) або факсом (письмово) в аптеку або амбулаторію. У деяких варіантах здійснення винаходу, зразок сполуки або лікування надається індивідууму. Як використовується в даному документі, надання зразка сполуки являє собою неявний рецепт для сполуки. Різні системи охорони здоров'я в усьому світі використовують різні методи для призначення та введення сполук або лікування, і ці способи охоплюються описанням, наведеним у даному документі.

50 Постачальник медичних послуг може включати, наприклад, лікаря, медичну сестру, практикуючу медичну сестру або іншого спеціаліста з охорони здоров'я, який може призначати або вводити сполуки (лікарські засоби) для розладів, описаних у даному документі. Крім того, постачальник медичних послуг може включати будь-кого, хто може рекомендувати, призначати, вводити або забороняти індивідууму прийом препарату або лікарського засобу, включаючи, наприклад, постачальника страхових послуг.

60 Терміни "запобігати", "запобігання" та "профілактика" стосуються усунення чи зменшення виникнення або появи одного або більше симптомів, пов'язаних з певним розладом. Наприклад,

терміни "запобігати", "запобігання" та "профілактика" можуть посилатися на введення терапії на профілактичній або попереджувальній основі особі, яка в кінцевому підсумку може виявити принаймні один симптом захворювання, але яка ще не зробила цього. Такі особи можуть бути ідентифіковані на основі факторів ризику, які, як відомо, співвідносяться з наступним виникненням захворювання, такими як наявність біомаркерів. Альтернативно профілактична терапія може бути призначена як профілактичний засіб без попереднього визначення фактора ризику. Затримка початку як мінімум одного епізоду та/або симптому розладу також може вважатися попередженням захворювання або профілактикою.

Термін "сольват", як він використовується в даному документі, означає сполуку винаходу або її сіль, яка додатково включає стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, пов'язаного нековалентними міжмолекулярними силами. Леткі, нетоксичні та/або прийнятні для введення людині в слідових кількостях розчинники є переважними.

Терми "лікувати", "проводити лікування" і "лікування" відносяться до введення терапії індивідууму, який вже виявляє, або хто раніше виявляв, принаймні один симптом захворювання, розладу, стану, залежності або поведінки. Наприклад, "проводити лікування" може включати будь-яке з наступного щодо захворювання, розладу, стану, залежності або поведінки: полегшення, послаблення, зменшення інтенсивності, поліпшення, інгібування (наприклад, припинення розвитку), зняття або викликання регресії. «Проводити лікування» може також включати лікування симптомів, запобігання додатковим симптомом, запобігання фізіологічних причин симптомів або зупинки симптомів (або профілактично і/або терапевтично) захворювання, порушення, стану, залежності або поведінки. Наприклад, термін «проводити лікування» у відношенні розладу означає зменшення тяжкості одного або більше симптомів, пов'язаних з певним розладом. Таким чином, проводити лікування захворювання не обов'язково означає зниження тяжкості всіх симптомів, пов'язаних з розладом, і не обов'язково означає повне зниження тяжкості одного або більше симптомів, пов'язаних з розладом.

Термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості активної сполуки або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, тварині або людині, яку шукають індивід, дослідник, ветеринар, медичний лікар, або інший клініцист або доглядач, що може включати одне або більше з наступного:

(1) запобігання розладу, наприклад, запобігання захворюванню, стану або розладу у індивідуума, який може бути схильним до захворювання, стану або розладу, але ще не відчуває або не виявляє відповідну патологію або симптоматологію;

(2) інгібування розладу, наприклад, інгібування захворювання, стану або розладу у індивідуума, який відчуває або проявляє відповідну патологію або симптоматологію (тобто, припинення подальшого розвитку патології та/або симптоматології); і

(3) поліпшення розладу, наприклад, поліпшення захворювання, стану або розлади у індивідуума, який відчуває або виявляє відповідну патологію або симптоматологію (тобто, змінюючи на протилежне патологію та / або симптоматологію).

ХІМІЧНА ГРУПА, ФРАГМЕНТ, РАДИКАЛ

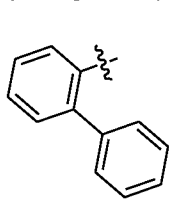
Термін " C_2 - C_6 алкеніл" позначає радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, в якому присутній щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 2 до 5 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 2 до 4 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 2 до 3 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять 2 атоми вуглецю (тобто $-CH=CH_2$). Обидва ізомери E і Z охоплюються терміном "алкеніл". Крім того, термін "алкеніл" включає ди- і три-алкеніли.

Терміни " C_1 - C_6 алкілен" і " C_1 - C_4 алкілен" відносяться до прямого або розгалуженого, насиченого аліфатичного, двовалентного радикала, який має визначену кількість вуглецю, 1-6 атомів вуглецю або 1-4 атомів вуглецю відповідно. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 1 до 2 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 1 до 5 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 1 до 3 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять 1 або 2 атоми вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять 1 вуглецевий атом (тобто $-CH_2-$). Приклади включають, але не обмежуються цим, метилен, етилен, н-пропілен, ізопропілен, н-бутилен, втор-бутилен, ізобутилен, трет-бутилен, пентилен, ізопентилен, трет-пентилен, неопентилен, 1-метилбутилен [тобто $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-метилбутилен [тобто, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], н-гексилен і т.п.

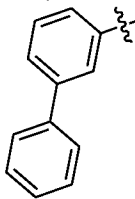
Термін "аміно" відноситься до групи $-NH_2$.

Термін "арил" відноситься до кільцевої системи, що містить від 6 до 12 атомів вуглецю, якому може містити одне кільце, два конденсованих кільця або два кільця, з'єднані одинарним зв'язком (тобто біфеніл), причому принаймні одне кільце є ароматичним. Приклади включають

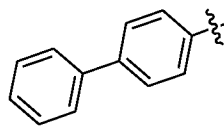
феніл, біфеніл, інданіл, тетрагідронафталеніл, нафталеніл тощо. Приклади біфенілу включають: [1,1'-біфеніл]-2-іл (тобто, біфеніл-2-іл), [1,1'-біфеніл]-3-іл (тобто, біфеніл-3-іл), або [1,1'-біфеніл]-4-іл (тобто біфеніл-4-іл) з наступними структурами, відповідно:



[1,1'-біфеніл]-2-іл



[1,1'-біфеніл]-3-іл



[1,1'-біфеніл]-4-іл

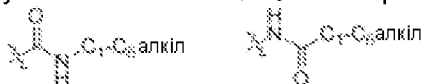
5 Коли замісник присутній в арильному кільці, замісник може бути приєднаний до будь-якого доступного вуглецевого атому кільця.

Термін "C₁-C₆ алкокси" відноситься до радикала, що включає в себе C₁-C₆ алкільну групу, приєднану безпосередньо до атома кисню, де C₁-C₆ алкіл має визначення цього винаходу. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 1 до 5 атомів вуглецю (тобто C₁-C₅ алкокси). Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 1 до 4 атомів вуглецю (тобто C₁-C₄ алкокси). Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 1 до 3 атомів вуглецю (тобто C₁-C₃ алкокси). Деякі варіанти здійснення винаходу містять 1 або 2 атоми вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси і т.п.

15 Термін "C₁-C₆ алкіл" відноситься до прямого або розгалуженого вуглецевого радикала, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу являють собою від 1 до 5 атомів вуглецю (тобто, C₁-C₅ алкіл), деякі варіанти здійснення винаходу являють собою від 1 до 4 атомів вуглецю (тобто, C₁-C₄ алкіл), деякі варіанти здійснення винаходу являють собою від 1 до 3 атомів вуглецю (тобто C₁-C₃ алкіл) і деякі варіанти здійснення винаходу являють собою - 1 або 2 атоми вуглецю. Приклади алкіла включають, але не обмежуються ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, трет-пентил, неопентил, 1- метилбутил [тобто, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-метилбутил [тобто -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], н-гексил і подібні.

25 Термін "C₁-C₆ алкіламіно" означає радикал, що включає одну C₁-C₆ алкільну групу, приєднану до групи NH, де C₁-C₆ алкіл має значення, описане в даному документі. Деякі варіанти здійснення винаходу являють собою "C₁-C₂-алкіламіно". Деякі приклади включають метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, н-бутиламіно, втор-бутиламіно, ізобутиламіно, трет-бутиламіно, тощо.

30 Термін "C₁-C₆ алкілкарбоксамід" відноситься до одиначної C₁-C₆ алкільної групи, приєднаної або до вуглецю, або до нітрогену амідної групи, де C₁-C₆ алкіл має визначене в даному документі значення. C₁-C₆ алкілкарбоксигрупа може бути представлена наступним:



35 Приклади включають N-метилкарбоксамід, N-етилкарбоксамід, N-н-пропілкарбоксамід, N-ізопропілкарбоксамід, N-н-бутилкарбоксамід, N-втор-бутилкарбоксамід, N-ізобутилкарбоксамід, N-трет-бутилкарбоксамід тощо.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

40 Термін "C₃-C₇ циклоалкіл" відноситься до насиченого кільцевого радикала, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 3 до 6 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 3 до 5 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 5 до 7 атомів вуглецю. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 3 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо.

45 Термін "C₂-C₆-діалкіламіно" відноситься до радикалу, що включає аміногрупу, заміщену двома алкільними групами, алкільні групи можуть бути однаковими або різними за умови, що дві алкільні групи не перевищують сумарно 6 атомів вуглецю між двома алкільними групами. Деякі варіанти здійснення винаходу являють собою C₂-C₄ діалкіламіно. Деякі приклади включають диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, метилпропіламіно, метилбутиламіно, метилпентиламіно, метилізопропіламіно, етилпропіламіно, етилізопропіламіно, дипропіламіно, пропілізопропіламіно тощо.

50 Термін "C₁-C₆ галогеналкіламіно" відноситься до радикалу, що включає одну C₁-C₆ галогеналкільну групу, приєднану до NH-групи, де C₁-C₆ галогеналкіл має таке значення, як

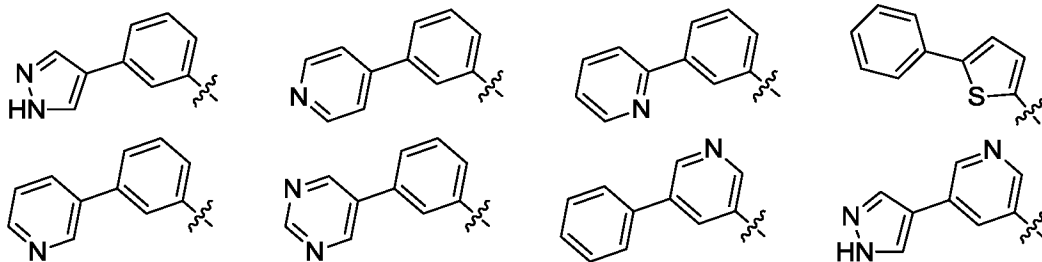
описано в даному документі. Деякі варіанти здійснення винаходу являють собою "C₁-C₂ галогеналкіламіно". Деякі приклади включають в себе 2-флуороетиламіно, 2,2,2-трифлуороетиламіно, (1,1,1-трифлуоропропан-2-іл)аміно, 3,3,3-трифлуоропропіламіно, 2,2,2-трифлуоропропіламіно тощо.

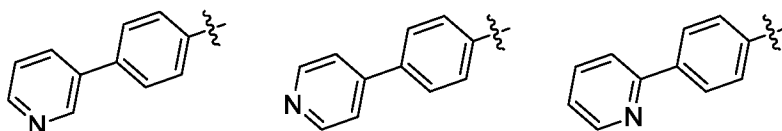
Термін "C₁-C₆ галогеналкіл" відноситься до радикала, що включає в себе C₁-C₆ алкілну групу, заміщену одним або більше галогенами, де C₁-C₆ алкіл має такі значення як визначено в даному документі. C₁-C₆ галогеналкіл може бути повністю заміщеним, в цьому випадку він може бути представлений формулою C_nL_{2n+1}, де L являє собою галоген і "n" дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6. Коли більше ніж один галоген присутній, тоді вони можуть бути однаковими або різними, і обраними з: флуора, хлора, брома і йода. В деяких варіантах здійснення винаходу галогеналкіл містить від 1 до 5 атомів вуглецю (тобто C₁-C₅ галогеналкіл). В деяких варіантах здійснення винаходу галогеналкіл містить від 1 до 4 атомів вуглецю (тобто C₁-C₄ галогеналкіл). В деяких варіантах здійснення винаходу галогеналкіл містить від 1 до 3 атомів вуглецю (тобто, C₁-C₃ галогеналкіл). В деяких варіантах здійснення винаходу галогеналкіл містить 1 або 2 атома вуглецю. Приклади галогеналкільних груп включають флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, хлородифлуорометил, 1-флуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, пентафлуороетил, 4,4,4-трифлуоробутіл і їм подібні.

Термін "C₃-C₇ галогенциклоалкіл" відноситься до радикала, що включає в себе C₃-C₇ циклоалкілну групу, заміщену одним або більше галогенами, де C₃-C₇-циклоалкіл має таке значення, як описано в даному документі. Приклади галогенциклоалкільних груп включають 2,2-дифлуороциклопропіл, 1-флуороциклопропіл, 4,4-дифлуороциклогексил і подібні.

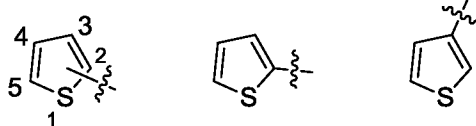
Термін "галоген" відноситься до флуору, хлору, брома або йоду. В деяких варіантах здійснення винаходу галоген являє собою флуор, хлор або бром. В деяких варіантах здійснення винаходу галоген являє собою флуор або хлор. В деяких варіантах здійснення винаходу галоген являє собою флуор.

Термін "гетероарил" відноситься до кільцевої системи, що містить від 5 до 14 кільцевих атомів, що може містити одне кільце, два конденсованих кільця, два кільця, з'єднані одинарним зв'язком, або три конденсованих кільця, причому щонайменше один кільцевий атом являє собою гетероатом, такий як, O, S і N, де N необов'язково заміщений H, C₁-C₄ ацилом або C₁-C₄ алкілом, і щонайменше одне кільце є ароматичним. Коли гетероарильна група заміщена оксогрупою, оксогрупа може бути на будь-якому доступному кільцевому атомі, наприклад, кільцевому вуглецевому атомі для утворення карбонільної групи, кільцевому атомі нітрогену для утворення N-оксиду, і кільцевому атомі сульфуру для утворення або сульфоксиду (тобто -S(=O)-) або сульфону (тобто -S(=O)₂-). Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 5 до 6 кільцевих атомів наприклад фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, ізоксазоліл, піразоліл, тіадіазоліл, піридиніл, триазиніл та подібні. Деякі варіанти здійснення винаходу містять від 8 до 14 кільцевих атомів, наприклад, хінолініл, ізохінолініл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталязиніл, хіназолініл, триазиніл, ізоіндоліл, індазоліл, карбазоліл, акридиніл, птеридиніл, карбазоліл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, 1H-бензімідазоліл, імідазопіридиніл, бензотієніл, бензофураніл, ізобензофуран, 2,3-дигідробензофураніл, 4H-бензо [1,3]діоксиніл, 3,4-дигідро-1H-ізохінолініл, 1,4,6,7-тетрагідро-імідазо[4,5-c]піридиніл, 7,8-дигідро-5H-[1,6]нафтіридиніл, 5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразиніл, бензо[1,3] діоксоліл, піразоло[1,5-a]піримідиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл і подібні. Коли "гетероарил" являє собою кільцеву систему, що містять два кільця, зв'язаних одинарним зв'язком, розуміється, що два кільця можуть бути прикріплені до будь-якого доступного кільцевого атому вуглецю або доступного атому нітрогену. Деякі варіанти здійснення винаходу включають 3-(1H-піразол-4-іл) феніл, 3-(піридин-4-іл)феніл, 3-(піридин-2-іл)феніл, 5-фенілтіофен-2-іл, 3-(піридин-3-іл)феніл, 3-(піримідин-5-іл)феніл, 5-(феніл)піридин-3-іл, 5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл, 4-(піридин-3-іл) феніл, 4-(піридин-4-іл)феніл, 4-(піридин-2-іл)феніл (відповідні наведеним нижче хімічним структурам) та подібні.





В таких варіантах здійснення винаходу "гетероарил" вибраний з групи: (1H-піразоліл) феніл, (1H-піразоліл)піридиніл, (піридиніл)феніл, (піримідиніл)феніл, 1,2,3,4-тетрагідропіrido [3,2-b]піразиніл, 1,2-дигідрохінолініл, 1,4-дигідрохінолініл, 1H-бензо[d]імідазоліл, 1H-індазоліл, 1H-індоліл, 1H-піразоло[4,3-b]піридиніл, 1H-піразоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1H-піроло [3,2-b]піридиніл, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридиніл, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b] піридиніл, 2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазиніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазиніл, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридиніл, 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, (феніл)піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-іл, бензо[c][1,2,5]оксадіазоліл, бензофураніл, хроманіл, ізохінолініл, ізоксазоліл, фенілтіофеніл, піридиніл, піроло[1,2-a]піримідиніл, хінолініл і тiazоліл. В таких варіантах здійснення винаходу "гетероарил" вибраний з групи: 1,2,3,4-тетрагідро[3,2-b]піразин-7-іл, 1,2- дигідрохінолін-6-іл, 1,4-дигідрохінолін-3-іл, 1H-бензо[d]імідазол-5-іл, 1H-індазол-5-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індол-3-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-піразол-4-іл, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-іл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл, 1H-піроло[3,2-b]піридин-6-іл, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-іл, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл, 2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-іл, 2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл, 1,4-дигідрохінолін-3-іл, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 3-(1H-піразол-4-іл)феніл, 3-(піридин-2-іл)феніл, 3-(піридин-3-іл)феніл, 3-(піридин-4-іл)феніл, 3-(піримідин-5-іл)феніл, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-іл, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридин-6-іл, 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл, 3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-іл, 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл, 4-(піридин-2-іл)феніл, 4-(піридин-3-іл)феніл, 4-(піридин-4-іл)феніл, 5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл, 5-(феніл)піридин-3-іл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл, 5- фенілтіофен-2-іл, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-іл, бензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-іл, бензофуран-2-іл, бензофуран-5-іл, хроман-6-іл, хроман-7-іл, ізохінолін-5-іл, ізоксазол-4-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піроло[1,2-a]піримідин-3-іл, хінолін-3-іл, хінолін-6-іл, хінолін-7-іл, та тiazол-4-іл. При посиланні на гетероарильну групу, мається на увазі, що терміни тіофеніл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл і т.п. відносяться до наступних гетероарильних груп відповідно:



Термін "гетероцикліл" відноситься до неароматичного кільцевого радикалу, що містить від 3 до 8 атомів кільця, де один, два або три кільцевих атома являють собою гетероатоми, вибрані з, наприклад, O, S і N, де N необов'язково заміщений H, C₁-C₄ ацилом або C₁-C₄ алкілом. В деяких варіантах здійснення винаходу "гетероцикліл" відноситься до неароматичного кільцевого радикалу, що містить від 3 до 8 атомів кільця, де один або два кільцевих атома являють собою гетероатоми, вибрані з, наприклад, O, S і NH. Приклади гетероциклільної групи включають азиридиніл, азетидиніл, піперидиніл, морфолініл, оксетаніл, імідазолідиніл, піперазиніл, піролідиніл, тіоморфолініл, [1,4]оксазепаніл, азепаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл і подібні.

Термін "гідроксил" відноситься до групи -OH

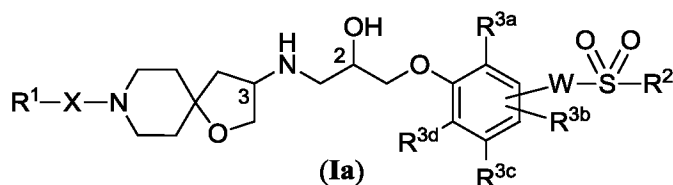
Термін "C₁-C₆ алкіленгідроксил" відноситься до радикала, що складається з гідроксильної групи, приєднаної до C₁-C₆ алкіленового радикалу, де гідроксил і C₁-C₆ алкілен мають такі значення, як описані в данному документі. Приклади включають гідроксиметил, 2-гідроксиетил, 1-гідроксиетил і подібні.

Термін "оксо" відноситься до дирадикалу = O...

Термін "сульфамойл" відноситься до групи -S(=O)₂NH₂.

СПОЛУКИ ВІНАХОДУ

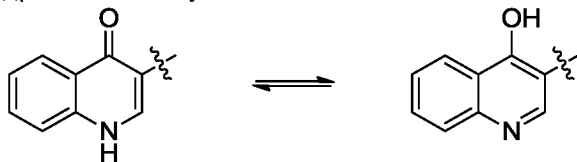
Один аспект даного винаходу перекриває, в тому числі, деякі похідні 1-окса-8-азаспіро [4,5]декан-3-іл-амінопропаніл-ефіру, вибрані з сполук Формули (Ia) та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати:



де: R¹ (так само як Y та Z, що обидва пов'язані з R¹), X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} всі мають значення, описані в даному документі, вище і нижче. Мається на увазі, що певні ознаки винаходу, які, для ясності, описані в контексті окремих варіантів здійснення винаходу, можуть
 5 бути також надані в комбінації в одному варіанті здійснення винаходу. І навпаки, різні ознаки винаходу, які, для стислості, описані в контексті одного варіанту здійснення винаходу, можуть бути також надані окремо або в будь-якій підходящій субкомбінації. Всі комбінації варіантів здійснення винаходу, що відносяться до хімічних груп, представлених змінними (наприклад, R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} та R^{3d}; так само як R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, та R^{5d}), що містяться в загальних
 10 хімічних формулах, описаних в даному документі, наприклад, для Формул (Ia), (Ia¹), (Ia²), (Ia³), (Ia⁴), (Ib), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), та формул, розкритих на фігурах, конкретно охоплюються даним винаходом так само, як якби кожна і усяка комбінація індивідуально і явно згадувалася, в тій мірі, щоб показати простір який такі комбінації покривають сполуками, які призводять до стабільних Сполук (тобто, Сполук, які можуть бути ізольовані, охарактеризовані і перевірені на біологічну активність). Крім того, всі субкомбінації хімічних груп, перераховані в варіантах
 15 здійснення винаходу, що описують такі змінні, а також всі субкомбінації застосувань і медичні вказівки, описані в даному документі, також конкретно охоплюються даним винаходом так само, як якби кожна і усяка субкомбінація хімічних груп і субкомбінація використання та медичні показники були індивідуально та явно викладені в даному документі

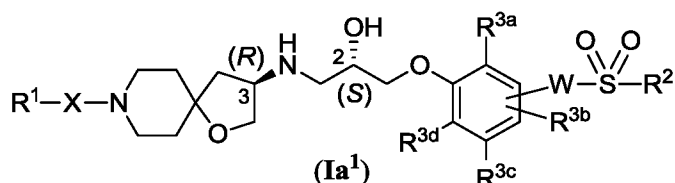
Як використано в даному документі, "заміщений" означає, що щонайменше один атом гідрогену хімічної групи замінений негідрогенним замісником або групою, негідрогенний замісник або група можуть бути одновалентними або двовалентними. Коли замісник або група являє собою двовалентну, то зрозуміло, що ця група додатково заміщена іншим замісником або групою. Коли хімічна група в даному документі являє собою "заміщену", вона може мати
 25 замісники до повної валентності заміщення; наприклад, метильна група може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками, метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, фенільна група може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, нафтільна група може бути заміщена 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 замісниками тощо. Аналогічно, "заміщений одним або більше замісниками" відноситься до заміщення групи, заміщеної одним замісником, до загальної кількості замісників, фізично дозволених групою. Крім того, коли група заміщена більш ніж однією групою, останні
 30 можуть бути однаковими, або вони можуть бути різними.

Сполуки даного винаходу можуть також включати таутомерні форми, такі як кето-сольні таутомери і подібні. Таутомерні форми можуть бути в рівновазі або стерично заблоковані в одну форму відповідним заміщенням. Мається на увазі, що різні таутомерні форми входять в обсяг
 35 Сполук даного винаходу. Один з прикладів відноситься до сполук, що містять групу, описану в даному документі як 4-оксо-1,4-дигідрокінолін-3-іл, таку як Сполука 326. Навіть якщо один таутомер показаний для сполуки, такий як показано в Таблиці А, мається на увазі, що сполука охоплює всі такі таутомери; нижче представлені два типових таутомерів 4-оксо-1,4-дигідрокінолін-3-ілу:



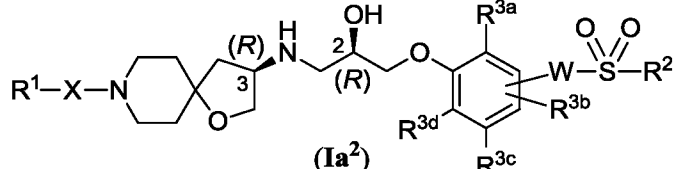
Зрозуміло і оцінено, що сполуки Формули (Ia) і споріднених формул, можуть мати один або більше хіральних центрів і тому можуть існувати як енантіомери та / або діастереоізомери. Цим винаходом розуміється, що винахід поширюється на всі такі енантіомери, діастереоізомери та їх суміші, включаючи, але не обмежуючись ними, рацемати.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки даного винаходу можуть мати наступну визначену стереохімію, як показано на Формулі (Ia¹):



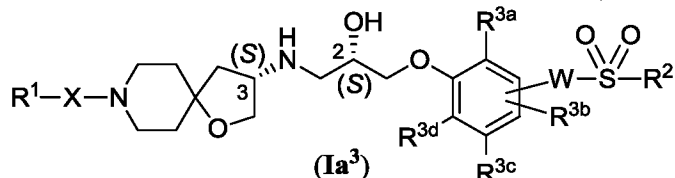
де: R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d}, мають такі значення, як описані в даному документі, вище і нижче, і де вуглець, позначений як C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, пов'язаної з нітрогеном, має (R) стереохімію і вуглець, позначений як C(2) пропільної групи, приєднаної до гідроксильної групи, має (S) стереохімію.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки данного винаходу можуть мати наступну визначену стереохімію, як показано на Формулі (Ia²):



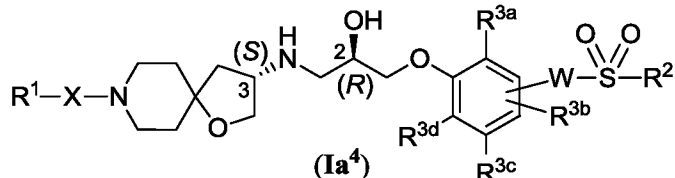
де: R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d}, мають такі значення, як описані в даному документі, вище і нижче, і де вуглець, позначений як C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, пов'язаної з нітрогеном, має (R) стереохімію і вуглець, позначений як C(2) пропільної групи, приєднаної до гідроксильної групи, має (R) стереохімію.

У деяких варіантах здійснення винаходу Сполуки данного винаходу можуть мати наступну визначену стереохімію, як показано на Формулі (Ia³):



де: R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d}, мають такі значення, як описані в даному документі, вище і нижче, і де вуглець, позначений як C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, пов'язаної з нітрогеном, має (S) стереохімію і вуглець, позначений як C(2) пропільної групи, приєднаної до гідроксильної групи, має (S) стереохімію.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки данного винаходу можуть мати наступну визначену стереохімію, як показано на Формулі (Ia⁴):



де: R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d}, мають такі значення, як описані в даному документі, вище і нижче, і де вуглець, позначений як C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, пов'язаної з нітрогеном, має (S) стереохімію і вуглець, позначений як C(2) пропільної групи, приєднаної до гідроксильної групи, має (R) стереохімію.

Слід розуміти, що будь-які описані в даному документі формули, для яких стереохімія не показана конкретно, можуть бути записані для конкретного стереохімії як (R) і (S), (R) і (R), (S) і (S), або (S) і (R) для C(3) і C(2) відповідно в подібній-манері як Формули (Ia¹), (Ia²), (Ia³), та (Ia⁴) показує відповідну стереохімію для Формули (Ia), вище. Подібним чином, для будь-яких описаних в даному документі форм, для яких стереохімія не показана конкретно, може бути альтернативно визначена з використанням мови, описаної для Формули (Ia¹), (Ia²), (Ia³), і (Ia⁴), вище, для визначення стереохімії як (R) і (S), (R) і (R), (S) і (S), і (S) і (R) відповідно.

Відповідно, у деяких варіантах здійснення винаходу стереохімія вуглецю C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, пов'язаної з нітрогеном, являє собою (R) і стереохімія вуглецю C(2) пропільної групи, приєднаної до гідроксильної групи являє собою (S). У деяких варіантах здійснення винаходу стереохімія вуглецю C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, пов'язаної з нітрогеном, являє собою (R) і стереохімія вуглецю C(2) пропільної групи, приєднаної до гідроксильної групи являє собою (R). У деяких варіантах здійснення винаходу стереохімія вуглецю C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, пов'язаної з нітрогеном, являє собою (S) і

стереохімія вуглецю C(2) пропільної групи, приєднаної до гідроксильної групи являє собою (S). У деяких варіантах здійснення винаходу стереохімія вуглецю C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, пов'язаної з нітрогеном, являє собою (S) і стереохімія вуглецю C(2) пропільної групи, приєднаної до гідроксильної групи являє собою (R).

5 Слід розуміти, що сполуки Формули (Ia) і формул, що використовуються у даному документі, являють собою всі окремі енантіомери та їх суміші, якщо конкретно не зазначено або не показано іншим чином.

Група X

У деяких варіантах здійснення винаходу, X являє собою $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, або $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$.

10 У деяких варіантах здійснення винаходу, X являє собою $-\text{SO}_2-$.

У деяких варіантах здійснення винаходу, X являє собою $-\text{C}(=\text{O})-$.

У деяких варіантах здійснення винаходу, X являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$.

Кільце W

У деяких варіантах здійснення винаходу, W відсутній або C_1 - C_3 алкілен.

15 У деяких варіантах здійснення винаходу, W відсутній.

У деяких варіантах здійснення винаходу, W являє собою C_1 - C_3 алкілен.

У деяких варіантах здійснення винаходу, W являє собою $-\text{CH}_2-$.

Групи Y та Z

20 Групи Y та Z відносяться до певних замісників на R^1 , де замісник вибраний з C_1 - C_6 алкільної і C_3 - C_7 циклоалкільної групи, і кожен з них може бути додатково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з наступних, які містять як група Y так і обидві Y і Z групи: $-\text{Y}-\text{C}_3-\text{C}_7$ -циклоалкіл і $-\text{Y}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілен-Z...

У деяких варіантах здійснення винаходу, Y являє собою незалежно вибраний з: $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, та $-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкіл})-$.

25 У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою незалежно вибраний з: гідроксилу, C_1 - C_6 алкокси, аміно, C_1 - C_6 алкіламіно, та C_2 - C_6 діалкіламіно.

Слід розуміти, що коли більше ніж один $-\text{Y}-\text{C}_3-\text{C}_7$ -циклоалкіл та/або $-\text{Y}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілен-Z група присутня тоді Y та Z можуть бути однаковими або різними.

У деяких варіантах здійснення винаходу, Y являє собою $-\text{O}-$.

30 У деяких варіантах здійснення винаходу, Y являє собою $-\text{NH}-$.

У деяких варіантах здійснення винаходу, Y являє собою $-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкіл})-$.

У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою незалежно вибраний з: C_1 - C_6 алкокси, аміно, and C_1 - C_6 алкіламіно.

У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою гідроксил.

35 У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою C_1 - C_6 алкокси.

У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою аміно.

У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою C_1 - C_6 алкіламіно.

У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою C_2 - C_6 діалкіламіно.

Група R^1 (Арил та Гетероарил)

40 У деяких варіантах R^1 являє собою арил або гетероарил, де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілу, аміно, ціано, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, галогену, гідроксилу, оксо і сульфамойл; і де вищезгадані C_1 - C_6 алкіл і C_3 - C_7 циклоалкіл кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілкарбоксаміду, $-\text{Y}-\text{C}_3-\text{C}_7$ -циклоалкілу, $-\text{Y}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілен-Z, C_1 - C_6 алкіламіно, C_1 - C_6 галогеналкіламіно і гетероциклілу.

45 У деяких варіантах R^1 являє собою арил або гетероарил, де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілу, аміно, ціано, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, галогену, гідроксилу, оксо і сульфамойл; і де вищезгадані C_1 - C_6 алкіл і C_3 - C_7 циклоалкіл кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілкарбоксаміду, $-\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_7$ -циклоалкілу, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілен $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілен- $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілен $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу, C_1 - C_6 алкіламіно, C_1 - C_6 галогеналкіламіно і гетероциклілу.

50 У деяких варіантах R^1 вибраний з: (1H-піразоліл)фенілу, (1H-піразоліл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразинілу, 1,2-дигідрохінолінілу, 1,4-дигідрохінолінілу, 1H-бензо[d] імідазолілу, 1H-індазолілу, 1H-індолілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридинілу, 1H-піразолілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 1H-піроло [3,2-b] піридинілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 2 3-дигідробензофуранілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазинілу, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b] піридинілу, 3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазинілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридинілу, (феніл)

піридинілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталіну, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу, 6,7-дигідро-5Н-піроло [3,4-b]піридин-3-ілу, бензо[с][1,2,5]оксадіазолілу, бензофуранілу, біфенілу, хроманілу, ізохінолінілу, ізоксазолілу, нафталенілу, фенілу, фенілтіофенілу, піридинілу, піроло[1,2-а] піримідинілу, хінолінілу і тіазолілу; причому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2-метилпропан-2-ілу, аміно, бром, хлору, циклопропілу, етокси, етилу, флуору, гідрокси, ізопропокси, метокси, метилу, оксо, пропан-2-ілу, пропан-1-ілу, сульфамойлу і трифлуорометилу; і де вищезгадані 2-метилпропан-2-іл, циклопропіл, етил, метил і пропан-2-іл кожен необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2,2-трифлуороетиламіно, 2-аміноетиламіно, 2-метоксиетиламіно, 3-амінопропіламіно, ацетамідо, аміно, азетидин-1-ілу, бутиламіно, циклобутиламіно, етиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно, метокси, метиламіно, морфоліно, пропіламіно, трет-бутиламіно, і трет-пентиламіно.

У деяких варіантах R¹ вибраний з: (1Н-піразоліл)фенілу, (1Н-піразоліл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, 1,2,3,4-тетрагідропіридо[3,2-b]піразинілу, 1,2-дигідрохінолінілу, 1,4-дигідрохінолінілу, 1Н-бензо[д]імідазолілу, 1Н-індазолілу, 1Н-піразоло[4,3-b]піридинілу, 1Н-піразолілу, 1Н-піроло[2,3-b]піридинілу, 1Н-піроло[3,2-b] піридинілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідробензофуранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазинілу, 3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-b] піридинілу, 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазинілу, 3Н-імідазо[4,5-b]піридинілу, (феніл) піридинілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталенілу, 5,6,7,8- тетрагідрохінолінілу, 6,7-дигідро-5Н-піроло [3,4-b]піридин-3-ілу, бензо[с][1,2,5]оксадіазолілу, бензофуранілу, біфенілу, хроманілу, ізохінолінілу, ізоксазолілу, нафталенілу, фенілу, фенілтіофенілу, піридинілу, піроло[1,2-а] піримідинілу, хінолінілу і тіазолілу; де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: (2,2,2-трифлуороетиламіно)метилу, (2-аміноетиламіно)метилу, (2-метоксиетиламіно)метилу, (3-амінопропіламіно)метилу, (бутиламіно)метилу, (циклобутиламіно)метилу, (етиламіно)метилу, (ізобутиламіно)метилу, (ізопропіламіно)метилу, (метиламіно)метилу, (пропіламіно)метилу, (трет-бутиламіно)метилу, (трет-пентиламіно) метилу, 1-аміно-2-метилпропан-2-ілу, 1-аміноциклопропілу, 2-ацетамідоетилу, 2-аміноетилу, 2-амінопропан-2-ілу, 2-метоксиетилу, аміно, амінометилу, азетидин-1-ілметилу, бром, хлору, ціано, циклопропілу, етокси, етилу, флуору, гідрокси, ізопропокси, метокси, метилу, морфолінометилу, оксо, пропан-1-ілу, сульфамойлу і трифлуорометилу.

У деяких варіантах R¹ вибраний з: 1,2,3,4-тетрагідропіридо[3,2-b]піразин-7-ілу, 1,2-дигідрохінолін-6-ілу, 1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1Н-бензо[д]імідазол-5-ілу, 1Н-індазол-5-ілу, 1Н-індол-2-ілу, 1Н-індол-3-ілу, 1Н-індол-5-ілу, 1Н-індол-6-ілу, 1Н-піразол-4- ілу, 1Н-піразоло[4,3-b] піридин-6-ілу, 1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілу, 1Н-піроло[3,2-b]піридин-6-ілу, 2,3-дигідро[1,4] діоксина[2,3-b]піридин-7-ілу, 2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 2,3-дигідро-1Н-піридо [2,3-b][1,4]оксазин-6-ілу, 2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 2,3-дигідро-1Н-піроло [2,3-b]піридин-5-ілу, 2,3-дигідробензофуран-5-ілу, 3-(1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл) фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 3,4-дигідро-2Н- бензо[б][1,4]оксазин-6-ілу, 3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-ілу, 3,4-дигідро-2Н-пірано [2,3-b]піридин-6-ілу, 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ілу, 3Н-імідазо [4,5-b]піридин-5-ілу, 3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 5-(1Н-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(феніл)піридин-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталін-2- ілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-ілу, 5-фенілтіофен-2-ілу, 6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-b]піридин-3- ілу, бензо[с][1,2,5]оксадіазол-4-ілу, бензофуран-2-ілу, бензофуран-5-ілу біфеніл-3-ілу, біфеніл-4- ілу, хроман-6-ілу, хроман-7-ілу, ізохінолін-5-ілу, ізоксазол-4-ілу, нафталін 2-ілу, фенілу, піридин- 2-ілу, піридин-3-ілу, піроло[1,2-а]піримідин-3-ілу, хінолін-3-ілу, хінолін-6-ілу, хінолін-7-ілу, і тіазол-4-ілу; де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: (2,2,2-трифлуороетиламіно)метилу, (2-аміноетиламіно)метилу, (2-метоксиетиламіно)метилу, (3-амінопропіламіно)метилу, (бутиламіно)метилу, (циклобутиламіно) метилу, (етиламіно)метилу, (ізобутиламіно)метилу, (ізопропіламіно)метилу, (метиламіно)метилу, (пропіламіно)метилу, (трет-бутиламіно)метилу, (трет-пентиламіно)метилу, 1-аміно-2 метилпропан-2-ілу, 1-аміноциклопропілу, 2-ацетамідоетилу, 2-аміноетилу, 2-амінопропан-2-ілу, 2-метоксиетилу, аміно, амінометилу, азетидин-1-ілметилу, бром, хлору, ціано, циклопропілу, етокси, етилу, флуору, гідрокси, ізопропокси, метокси, метилу, морфолінометилу, оксо, пропан-1-ілу, сульфамойлу і трифлуорометилу.

У деяких варіантах R¹ вибраний з: (R)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4] оксазин- 7-ілу, (S) -1,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-(2-метоксиетил)-2,3- дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1,3,3-триметил-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ілу, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіридо[3,2-b]піразин-7-ілу, 1,6-диметил-2,3-

- дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етоксинафтален-2-ілу, 1-етил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-5-метил-1H-піразол-4-ілу, 1-етил-6-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-6-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-7-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-7-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-8-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1H-бензо[d] імідазол-5-ілу, 1H-індазол-5-ілу, 1H-індол-2-ілу, 1H-індол-3-ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-ілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілу, 1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілу, 1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 2,3-дигідро-1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-ілу, 2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 2,3-дигідробензофуран-5-ілу, 2-амінотіазол-4-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 3-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-етил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(2-метилпіридин-4-іл)фенілу, 3-(3-флуоропіридин-2-іл) фенілу, 3-(4-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(5-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-трифлуорометил) піридин-2-іл)фенілу, 3-(6-амінопіридин-3-іл)фенілу, 3-(6-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 3-(трифлуорометил)фенілу, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b] піридин-6-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, 3-бром-2-метилфенілу, 3-бром-4-метоксифенілу, 3-бромфенілу, 3-хлорофенілу, 3-ціанофенілу, 3-флуорофенілу, 3-метоксифенілу, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілу, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4'-((2,2,2-трифлуороетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-аміноетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-метоксиетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((3-амінопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((циклобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((етиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((метиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((пропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-пентиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)біфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-6-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-ацетамідоетил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-ацетамідоетил)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-аміноетил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-аміноетил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-аміноетил)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-амінопропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-2-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-3'-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-етокси-3'-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-ізопропоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-5-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)біфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)біфеніл-4-ілу, 4'-(азетидин-1-ілметил)біфеніл-3-ілу, 4'-(морфолінометил)біфеніл-3-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 4'-(сульфаміноіл)біфеніл-3-ілу, 4-бром-3-метилфенілу, 4-етокси-4'-(ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4-гідрокси-6-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-7-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-8-метилхінолін-3-ілу, 4-гідроксихінолін-3-ілу, 4-метоксихінолін-3-ілу, 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-7-ілу, 4'-метилбіфеніл-3-ілу, 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(4-амінометил)феніл)піридин-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілу, 5, 6,7,8-тетрагідрохінолін-3-ілу, 5-бром-6-хлоропіридин-3-ілу, 5-бромпіридин-3-ілу, 5-хлоронафтален-2-ілу, 5-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу, 5-фенілтіюфен-2-ілу, 6-хлоронафтален-2-ілу, 6-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 7-хлоробензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-ілу, 7-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 8-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, бензофуран-2-ілу, бензофуран-5-ілу, хроман-6-ілу, хроман-7-ілу, ізохінолін -5-ілу, м-толілу, нафтален-2-ілу, фенілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піроло[1,2-a]піримідин-3-ілу, хінолін-3-ілу, хінолін -6-ілу і хінолін-7-ілу.
- У деяких варіантах R¹ являє собою (R)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою (S)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл.

- У деяких варіантах R¹ являє собою 1,3,3-триметил-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіридо[3,2-*b*]піразин-7-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1,6-диметил-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл.
- 5 У деяких варіантах R¹ являє собою 1,8-диметил-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етоксинафтаген-2-іл.
- 10 У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-5-метил-1Н-піразол-4-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-6-флуоро-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-6-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл.
- 15 У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-7-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл...
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-7-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл...
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл...
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-етил-8-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл...
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-індазол-5-іл.
- 20 У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-індол-2-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-індол-3-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-індол-5-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-індол-6-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-іл.
- 25 У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-6-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-метил-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл.
- 30 У деяких варіантах R¹ являє собою 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-*b*]піридин-7-іл
- У деяких варіантах R¹ являє собою 2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 2,3-дигідробензофуран-5-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 2-амінотіазол-4-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл.
- 35 У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(1-циклопропіл-1Н-піразол-4-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(1Н-піразол-4-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл.
- 40 У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(1-пропіл-1Н-піразол-4-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(2-метилпіридин-4-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(3-флуоропіридин-2-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(5-метилпіридин-2-іл)феніл.
- 45 У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(6-(трифлуорометил)піридин-2-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(6-амінопіридин-3-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(6-флуоропіридин-2-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(піридин-2-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(піридин-3-іл)феніл.
- 50 У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(піридин-4-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(піримідин-5-іл)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-(трифлуорометил)феніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-*b*]піридин-6-іл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3,5-диметилізоксазол-4-іл.
- 55 У деяких варіантах R¹ являє собою 3-бром-2-метилфеніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-бром-4-метоксифеніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-бромофеніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-хлорофеніл.
- У деяких варіантах R¹ являє собою 3-ціанофеніл.
- 60 У деяких варіантах R¹ являє собою 3-флуорофеніл.

- [illegible]

- У деяких варіантах R¹ являє собою 4'-метилбіфеніл--3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 5-(4-(амінометил)феніл)піридин-3-іл.
 5 У деяких варіантах R¹ являє собою 5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 5-бром-6-хлоропіридин-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 5-бромопіридин-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 5-хлоронафтален-2-іл.
 10 У деяких варіантах R¹ являє собою 5-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-b]піридин-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 5-фенілтіофен-2-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 6-хлоронафтален-2-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 6-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 7-хлоробензо[с][1,2,5]оксадіазол-4-іл.
 15 У деяких варіантах R¹ являє собою 7-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою 8-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою бензофуран-2-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою бензофуран-5-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою хроман-6-іл.
 20 У деяких варіантах R¹ являє собою хроман-7-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою ізохінолін-5-іл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою м-толіл.
 У деяких варіантах R¹ являє собою нафтален-2-іл.
 У деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою феніл.
 25 У деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою піридин-2-іл.
 У деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою піридин-3-іл.
 У деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою піроло[1,2-a]піримідин-3-іл.
 У деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою хінолін-3-іл.
 У деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою хінолін-6-іл.
 30 У деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою і хінолін-7-іл.
 R¹ Група (Арил)
 У деяких варіантах R¹ являє собою арил, де кожен необов'язково заміщений одним або
 більше замісниками: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкілом, аміно, ціано, C₃-C₇ циклоалкілом, C₁-C₆
 галогеналкілом, галогеном, гідроксиллом, оксо, та сульфамойлом; і де вищезгадані C₁-C₆ алкіл та
 35 C₃-C₇ циклоалкіл кожен необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з:
 аміно, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкілкарбоксаміду, -Y-C₃-C₇-циклоалкілу, -Y-C₁-C₆-алкілен-Z, C₁-C₆
 алкіламіно, C₁-C₆ галогеналкіламіно, і гетероциклілу.
 У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ являє собою арил необов'язково заміщений
 одним або більше замісниками вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіла, ціано, C₃-C₇
 40 циклоалкіла, C₁-C₆ галогеналкіла, галогена, та сульфамойла; і де вищезгадані C₁-C₆ алкіл та C₃-
 C₇ циклоалкіл являють собою кожен необов'язково заміщеними одним або більше замісниками,
 вибраними з: аміно, C₁-C₆ алкілкарбоксаміду, -NH-C₃-C₇-циклоалкілу, -NH-C₁-C₆-алкілен-NH₂, -
 NH-C₁-C₆-алкілен-O-C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆ алкіламіно, C₁-C₆ галогеналкіламіно, та гетероциклілу.
 У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ вибраний з: 5,6,7,8-тетрагідронафталенілу,
 45 біфенілу, нафталенілу, та фенілу; де кожен необов'язково заміщений одним або більше
 замісниками, вибраними з: 2-метилпропан-2-ілу, бром, хлору, ціано, циклопропілу, етокси,
 етилу, флуору, ізопропокси, метокси, метилу, пропан-2-ілу, сульфамойлу, та трифлуорометилу; і
 де вищезгадані 2-метилпропан-2-іл, циклопропіл, етил, метил, та пропан-2-іл являють собою
 кожен необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2,2-
 50 трифлуороетиламіно, 2-аміноетиламіно, 2-метоксиетиламіно, 3-амінопропіламіно, ацетамідо,
 аміно, азетидин-1-іл, бутиламіно, циклобутиламіно, етиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно,
 метиламіно, морфоліно, пропіламіно, трет-бутиламіно, та трет-пентиламіно.
 У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ вибраний з: 5,6,7,8-тетрагідронафталенілу,
 біфенілу, нафталенілу, та фенілу; де кожен необов'язково заміщений одним або більше
 55 замісниками, вибраними з: (2,2,2-трифлуороетиламіно)метилу, (2-аміноетиламіно)метилу, (2-
 метоксиетиламіно)метилу, (3-амінопропіламіно)метилу, (бутиламіно)метилу,
 (циклобутиламіно)метилу, (етиламіно)метилу, (ізобутиламіно)метилу, (ізопропіламіно)метилу,
 (метиламіно)метилу, (пропіламіно)метилу, (трет-бутиламіно)метилу, (трет-пентиламіно)метилу,
 1-аміно-2-метилпропан-2-ілу, 1-аміноциклопропілу, 2-ацетамідоетилу, 2-аміноетилу, 2-

амінопропан-2-ілу, амінометилу, азетидин-1-ілметилу, бром, хлор, ціано, етокси, флуор, ізопропокси, метокси, метил, морфолінометил, сульфамілу, та трифлуорометил.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ вибраний з: 5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілу, біфеніл-3-ілу, біфеніл-4-ілу, нафтален-2-ілу, та феніл; де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: (2,2,2-трифлуороетиламіно)метил, (2-аміноетиламіно)метил, (2-метоксиетиламіно)метил, (3-амінопропіламіно)метил, (бутиламіно)метил, (циклобутиламіно)метил, (етиламіно)метил, (ізобутиламіно)метил, (ізопропіламіно)метил, (метиламіно)метил, (пропіламіно)метил, (трет-бутиламіно)метил, (трет-пентиламіно)метил, 1-аміно-2-метилпропан-2-ілу, 1-аміноциклопропіл, 2-ацетамідометил, 2-амінометил, 2-амінопропан-2-ілу, амінометил, азетидин-1-ілметил, бром, хлор, ціано, етокси, флуор, ізопропокси, метокси, метил, морфолінометил, сульфамілу, та трифлуорометил.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ вибраний з: 1-етоксинафтален-2-ілу, 3-(trifluoromethyl)феніл, 3-бром-2-метилфеніл, 3-бром-4-метоксифеніл, 3-бромфеніл, 3-хлорфеніл, 3-ціфнофеніл, 3-флуорофеніл, 3-метоксифеніл, 4'-((2,2,2-трифлуороетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-аміноетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-метоксиетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((3-амінопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((циклобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((етиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((метиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((пропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-пентиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)біфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-6-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-ацетамідометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-ацетамідометил)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-амінометил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-амінометил)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-амінопропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-2-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-3'-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-етокси-3'-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-ізопропоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-5-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)біфеніл-3-іл, 4'-(амінометил)-біфеніл-4-ілу, 4'-(азетидин-1-ілметил)біфеніл-3-ілу, 4'-(морфолінометил)біфеніл-3-ілу, 4'-(сульфамілу)біфеніл-3-ілу, 4-бром-3-метилфеніл, 4-етокси-4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-метилбіфеніл-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілу, 5-хлоронафтален-2-ілу, 6-хлоронафтален-2-ілу, м-толілу, нафтален-2-ілу, та феніл.

Група R¹ (Гетероарил)

У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ являє собою гетероарил, де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіл, аміно, ціано, C₃-C₇ циклоалкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, галогену, гідроксилу, оксо, та сульфамілу; і де вищезгаданий C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкілкарбокаміду, -Y-C₃-C₇-циклоалкіл, -Y-C₁-C₆-алкілен-Z, C₁-C₆ алкіламіно, C₁-C₆ галогеналкіламіно, та гетероциклілу.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ являє собою гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіл, аміно, C₃-C₇ циклоалкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, галогену, гідроксилу, та оксо; і де вищезгаданий C₁-C₆ алкіл являє собою необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно та C₁-C₆ алкокси.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ вибраний з: (1H-піразоліл)феніл, (1H-піразоліл)піридиніл, (піридиніл)феніл, (піримідиніл)феніл, 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразиніл, 1,2-дигідрохінолінілу, 1,4-дигідрохінолінілу, 1H-бензо[d]імідазоліл, 1H-індазоліл, 1H-індоліл, 1H-піразоло[4,3-b]піридиніл, 1H-піразоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридиніл, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазиніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазиніл, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридиніл, 3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазиніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, (феніл)піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу, бензо[c][1,2,5]оксадіазоліл, бензофураніл, хроманіл, ізохінолінілу, ізоксазоліл,

фенілтіофенілу, піридинілу, піроло[1,2-а]піримідинілу, хінолінілу, та тіазолілу, де кожен являє собою необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, броду, хлору, циклопропілу, етилу, флуору, гідрокси, метокси, метилу, оксо, пропан-1-ілу, та трифлуорометилу; і де вищезгаданий етил та метил кожен являє собою необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, та метокси.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ вибраний з: (1Н-піразоліл)фенілу, (1Н-піразоліл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-б]піразинілу, 1,2-дигідрохінолінілу, 1,4-дигідрохінолінілу, 1Н-бензо[д]імідазолілу, 1Н-індазолілу, 1Н-індолілу, 1Н-піразоло[4,3-б]піридинілу, 1Н-піразолілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридинілу, 1Н-піроло[3,2-б]піридинілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-б]піридинілу, 2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-б]піридинілу, 2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-б]піридинілу, 2,3-дигідробензофуранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазинілу, 3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-б]піридинілу, 3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-б][1,4]оксазинілу, 3Н-імідазо[4,5-б]піридинілу, (феніл)піридинілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу, 6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-б]піридин-3-ілу, бензо[с][1,2,5]оксадіазолілу, бензофуранілу, хроманілу, ізохінолінілу, ізоксазолілу, фенілтіофенілу, піридинілу, піроло[1,2-а]піримідинілу, хінолінілу, та тіазолілу; причому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: 2-метоксиетилу, аміно, амінометилу, броду, хлору, циклопропілу, етилу, флуору, гідрокси, метокси, метилу, оксо, пропан-1-ілу, та трифлуорометилу.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ вибраний з: 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-б]піразин-7-ілу, 1,2-дигідрохінолін-6-ілу, 1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1Н-бензо[д]імідазол-5-ілу, 1Н-індазол-5-ілу, 1Н-індол-2-ілу, 1Н-індол-3-ілу, 1Н-індол-5-ілу, 1Н-індол-6-ілу, 1Н-піразол-4-ілу, 1Н-піразоло[4,3-б]піридин-6-ілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілу, 1Н-піроло[3,2-б]піридин-6-ілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-б]піридин-7-ілу, 2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-ілу, 2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-6-ілу, 2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, 2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілу, 2,3-дигідробензофуран-5-ілу, 3-(1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ілу, 3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-ілу, 3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-б]піридин-6-ілу, 3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-б][1,4]оксазин-7-ілу, 3Н-імідазо[4,5-б]піридин-5-ілу, 3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 5-(1Н-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(феніл)піридин-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-ілу, 5-фенілтіофен-2-ілу, 6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-б]піридин-3-ілу, бензо[с][1,2,5]оксадіазол-4-ілу, бензофуран-2-ілу, бензофуран-5-ілу, хроман-6-ілу, хроман-7-ілу, ізохінолін-5-ілу, ізоксазол-4-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піроло[1,2-а]піримідин-3-ілу, хінолін-3-ілу, хінолін-6-ілу, хінолін-7-ілу, та тіазол-4-ілу; причому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: 2-метоксиетилу, аміно, амінометилу, броду, хлору, циклопропілу, етилу, флуору, гідрокси, метокси, метилу, оксо, пропан-1-ілу, та трифлуорометилу.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R¹ вибраний з: (R)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, (S)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, 1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, 1,3,3-триметил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-6-ілу, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-б]піразин-7-ілу, 1,6-диметил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, 1,8-диметил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-5-метил-1Н-піразол-4-ілу, 1-етил-6-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-6-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-7-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-7-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-8-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1Н-бензо[д]імідазол-5-ілу, 1Н-індазол-5-ілу, 1Н-індол-2-ілу, 1Н-індол-3-ілу, 1Н-індол-5-ілу, 1Н-індол-6-ілу, 1Н-піразоло[4,3-б]піридин-6-ілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілу, 1Н-піроло[3,2-б]піридин-6-ілу, 1-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, 1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-б]піридин-7-ілу, 2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-б][1,4]оксазин-7-ілу, 2,3-дигідробензофуран-5-ілу 2-амінотіазол-4-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілу, 3-(1-циклопропіл-1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-пропіл-1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3-(2-метилпіридин-4-іл)фенілу, 3-(3-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(4-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(5-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-(трифлуорометил)піридин-2-іл)фенілу, 3-(6-амінопіридин-3-іл)фенілу, 3-(6-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-б]піридин-6-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, 3-methyl-3Н-імідазо[4,5-

b]піридин-5-ілу, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 4-гідрокси-6-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-7-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-8-метилхінолін-3-ілу, 4-гідроксихінолін-3-ілу, 4-метоксихінолін-3-ілу, 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(4-(амінометил)феніл)піридин-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-ілу, 5-бром-6-хлоропіридин-3-ілу, 5-бромопіридин-3-ілу, 5-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу, 5-фенілтіофен-2-ілу, 6-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 7-хлоробензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-ілу, 7-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 8-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, бензофуан-2-ілу, бензофуан-5-ілу, хроман-6-ілу, хроман-7-ілу, ізохінолін-5-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піроло[1,2-a]піримідин-3-ілу, хінолін-3-ілу, хінолін-6-ілу, і хінолін-7-ілу.

Група R²

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² вибраний з: C₂-C₆ алкеніла, C₁-C₆ алкіла, C₃-C₇ циклоалкіла, гетероцикліла, та C₁-C₆ галогеналкіла; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіленгідроксилу, аміно, арилу, C₃-C₇ циклоалкілу, ціано, C₃-C₇ галогенциклоалкілу, гідроксилу, та оксо.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² вибраний з: 1,1-дифлуороетилу, 1-флуороетилу, 2-метилпропан-2-ілу, 3,3,3-трифлуоропропілу, 4,4,4-трифлуоробутилу, азетидин-3-ілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопропілу, етилу, флуорометилу, ізобутилу, ізопентилу, ізопропілу, метилу, оксетан-3-ілу, пропан-1-ілу, втор-бутилу, та вінілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2-дифлуороциклопропілу, аміно, ціано, циклобутилу, циклогексилу, циклопропілу, етокси, гідрокси, гідроксиметилу, метокси, оксо, і фенілу.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² вибраний з: (2,2-дифлуороциклопропіл)-метилу, 1- (гідроксиметил) циклобутилу, 1- (гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифлуор-2-гідроксиетилу, 1-аміно-2-метил-1-оксопропан-2-ілу, 1-етокси-2-метил-1-оксопропан-2-ілу, 1-флуороетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-аміноетилу, 2-гідроксиетилу, 3,3,3-трифлуоропропілу, 3-аміно-3-оксопропілу, 3-гідроксициклобутилу, 3-гідроксипропілу, 3-метоксипропілу, 4,4,4-трифлуоробутилу, азетидин-3-ілу, бензилу, карбоксиметилу, ціанометилу, циклобутилу, циклобутилметилу, циклогексилметилу, циклопентилу, циклопропілу, циклопропілметилу, етилу, флуорометилу, ізобутилу, ізопентилу, ізопропілу, метоксиметилу, метилу, оксетан-3-ілу, пропан-1-ілу, втор-бутилу, та вінілу.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² вибраний з: 1-(гідроксиметил)циклобутилу, 1-(гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифлуор-2-гідроксиетилу, 1-флуороетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-гідроксиетилу, 3-аміно-3-оксопропілу, 3-гідроксипропілу, 3-метоксипропілу, циклобутилу, циклопропілу, циклопропілметилу, етилу, ізобутилу, ізопропілу, метоксиметилу, метилу, та пропан-1-ілу.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою (2,2-дифлуороциклопропіл)-метил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 1-(гідроксиметил)циклобутил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 1-(гідроксиметил)циклопропіл.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 1,1-дифлуор-2-гідроксиетил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 1-аміно-2-метил-1-оксопропан-2-іл.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 1-етокси-2-метил-1-оксопропан-2-іл.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 1-флуороетил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 2-аміно-2-оксоетил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 2-аміноетил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 2-гідроксиетил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 3,3,3-трифлуоропропіл.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 3-аміно-3-оксопропіл.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 3-гідроксициклобутил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 3-гідроксипропіл.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 3-метоксипропіл.

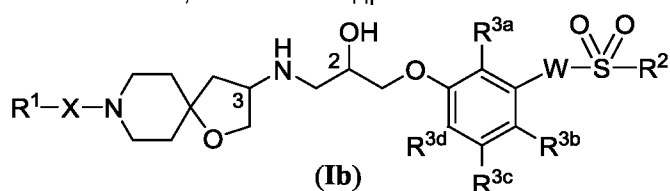
В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою 4,4,4-трифлуоробутил.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою азетидин-3-іл.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою бензил.

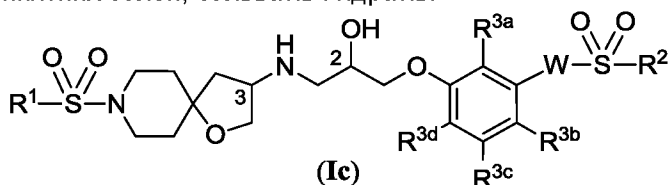
В деяких варіантах здійснення винаходу, R² являє собою карбоксиметил.

- В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою ціанометил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою втор-циклобутил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою циклобутилметил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою циклогексилметил.
 5 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою циклопентил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою циклопропіл.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою циклопропілметил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою етил.
 10 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою флуорометил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою ізобутил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою ізопентил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою ізопропіл.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою метоксиметил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою метил.
 15 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою оксетан-3-іл.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою пропан-1-іл.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою втор-бутил.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^2 являє собою вініл.
 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , і R^{3d} Групи
 20 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , і R^{3d} являють собою кожен незалежно Н або галоген.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою Н або галоген; R^{3b} являє собою Н; R^{3c} являє собою Н або галоген; і R^{3d} являє собою Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою галоген; R^{3b} являє собою Н; R^{3c}
 25 являє собою Н або галоген; і R^{3d} являє собою Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою Н; R^{3b} являє собою Н; R^{3c} являє собою галоген; і R^{3d} являє собою Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , і R^{3d} являють собою кожен незалежно Н або F.
 30 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою Н або F; R^{3b} являє собою Н; R^{3c} являє собою Н або F; і R^{3d} являє собою Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою F; R^{3b} являє собою Н; R^{3c} являє собою Н; і R^{3d} являє собою Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою Н; R^{3b} являє собою Н; R^{3c} являє собою F; і R^{3d} являє собою Н.
 35 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , і R^{3d} являють собою кожен Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою галоген.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3b} являє собою галоген.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3c} являє собою галоген.
 40 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3d} являє собою галоген.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою F.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3b} являє собою F.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3c} являє собою F.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3d} являє собою F.
 45 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3a} являє собою Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3b} являє собою Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3c} являє собою Н.
 В деяких варіантах здійснення винаходу, R^{3d} являє собою Н.
 Деякі комбінації
 50 Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ib) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



де: R^1 (так само, як Y та Z, що обидва пов'язані з R^1), X, W, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , та R^{3d} всі мають такі значення, як описані в даному документі, вище і нижче.

Один аспект даного винаходу відноситься до Сполук Формули (Ic) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



де:

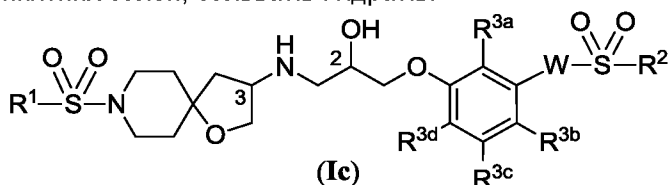
5 W відсутній або $-\text{CH}_2-$;

R¹ являє собою арил або гетероарил, де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкілу, аміно, ціано, C₃-C₇ циклоалкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, галогену, гідроксилу, оксо, та сульфамойлу; і де вищезгадані C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкілкарбоксаміду, -NH-C₃-C₇-циклоалкілу, -NH-C₁-C₆-алкілен-NH₂, -NH-C₁-C₆-алкілен-O-C₁-C₆-алкілу, -NH-C₁-C₆-алкілен-NH-C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆ алкіламіно, C₁-C₆ галогеналкіламіно, та гетероциклілу;

R² вибраний з: C₂-C₆ алкенілу, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₇ циклоалкілу, гетероциклілу, та C₁-C₆ галогеналкілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіленгідроксилу, аміно, арилу, C₃-C₇ циклоалкілу, ціано, C₃-C₇ галогенциклоалкілу, гідроксилу, та оксо; і

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} являють собою кожен незалежно H або галоген.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ic) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



де:

W відсутній або $-\text{CH}_2-$;

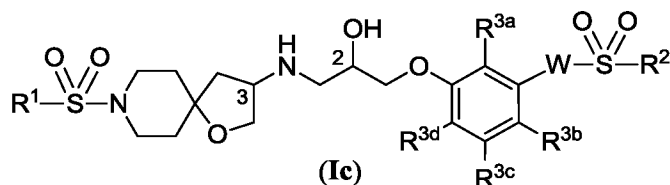
R¹ вибраний з: (1H-піразоліл)фенілу, (1H-піразоліл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразинілу, 1,2-дигідрохінолінілу, 1, 4-дигідрохінолінілу, 1H-бензо[d]імідазолілу, 1H-індазолілу, 1H-індолілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридинілу, 1H-піразолілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 1H-піроло[3,2-b]піридинілу, 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідробензофуранілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазинілу, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридинілу, 3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазинілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридинілу, (феніл)піридинілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталенілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу, бензо[c][1,2,5]оксадіазолілу, бензофуранілу, біфенілу, хроманілу, ізохінолінілу, ізоксазолілу, нафталінілу, фенілу, фенілтіофенілу, піридинілу, піроло[1,2-a]піримідинілу, хінолінілу і тiazолілу; причому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2-

метилпропан-2-ілу, аміно, бром, хлору, циклопропілу, етокс, етилу, флуору, гідрокси, ізопропокс, метокс, метилу, оксо, пропан-2-ілу, пропан-1-ілу, сульфамойлу і трифлуорометилу; і де вищезгадані 2-метилпропан-2-іл, циклопропіл, етил, метил і пропан-2-іл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2,2-трифлуороетиламіно, 2-аміноетиламіно, 2-метоксиетиламіно, 3-амінопропіламіно, ацетамідо, аміно, азетидин-1-ілу, бутиламіно, циклобутиламіно, етиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно, метокс, метиламіно, морфоліно, пропіламіно, трет-бутиламіно, і трет-пентиламіно;

R² вибраний з: 1,1-дифлуороетилу, 1-флуороетилу, 2-метилпропан-2-ілу, 3,3,3-трифлуоропропілу, 4,4,4-трифлуоробутилу, азетидин-3-ілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопропілу, етилу, флуорометилу, ізобутилу, ізопентилу, ізопропілу, метилу, оксетан-3-ілу, пропан-1-ілу, втор-бутилу і вінілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2-дифлуороциклопропілу, аміно, ціано, циклобутилу, циклогексилу, циклопропілу, етокс, гідрокси, гідроксиметилу, метокс, оксо і фенілу; і

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} являють собою кожен незалежно H або F.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ic) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



де:

W відсутній або $-\text{CH}_2-$;

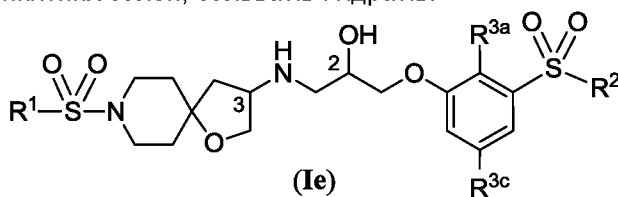
R^1 вибраний з: (R)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, (S)-1,3-

5 диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1,3,3-триметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-6-ілу, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразин-7-ілу, 1,6-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 1-етил-5-метил-1H-піразол-4-ілу, 1-етил-6-флуор-4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 1-етил-6-метил-4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 1-етил-7-флуор-4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 1-етил-7-метил-4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 1-етил-8-метил-4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 1H-бензо[d]імідазол-5-ілу, 1H-індазол-5-ілу, 1H-індол-2-ілу, 1H-індол-3-ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-ілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілу, 1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілу, 1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-метил-4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-ілу, 2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 2,3-дигідробензофуран-5-ілу, 2-амінотіазол-4-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 3-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-етил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(2-метилпіридин-4-іл)фенілу, 3-(3-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(4-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(5-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-(трифлуорометил)піридин-2-іл)фенілу, 3-(6-амінопіридин-3-іл)фенілу, 3-(6-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридин-6-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілу, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 4-гідрокси-6-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-7-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-8-метилхінолін-3-ілу, 4-гідроксихінолін-3-ілу, 4-метоксихінолін-3-ілу, 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрокхінолін-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл, 4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-іл, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл, 5-(4-(амінометил)феніл)піридин-3-іл, 5,6,7,8-тетрагідрокхінолін-3-іл, 5-бromo-6-хлорпіридин-3-іл, 5-бромопіридин-3-іл, 5-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-іл, 5-фенілтіофен-2-іл, 6-фтор-4-гідроксихінолін-3-іл, 7-хлорбензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-іл, 7-фтор-4-гідроксихінолін-3-іл, 8-фтор-4-гідроксихінолін-3-іл, бензофуран-2-іл, бензофуран-5-іл, хроман-6-іл, хроман-7-іл, ізохінолін-5-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піроло[1,2-a]піримідин-3-іл, хінолін-3-іл, хінолін-6-іл і хінолін-7-іл; 4-метил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-оксо-1,4-дигідрокхінолін-3-ілу, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл, 5-(4-(амінометил)феніл)піридин-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідрокхінолін-3-ілу, 5-бром-6-хлоропіридин-3-ілу, 5-бромопіридин-3-ілу, 5-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-іл, 5-фенілтіофен-2-ілу, 6-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 7-хлорбензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-ілу, 7-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 8-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, бензофуран-2-ілу, бензофуран-5-ілу, хроман-6-ілу, хроман-7-ілу, ізохінолін-5-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піроло[1,2-a]піримідин-3-ілу, хінолін-3-ілу, хінолін-6-ілу і хінолін-7-ілу;

45 R^2 вибраний з: (2,2-дифлуороциклопропіл)метилу, 1-(гідроксиметил)циклобутилу, 1-(гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифлуор-2-гідроксиетилу, 1-аміно-2-метил-1-оксопропан-2-ілу, 1-етокси-2-метил-1-оксопропан-2-ілу, 1-флуороетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-аміноетилу, 2-гідроксиетилу, 3,3,3-трифлуоропропілу, 3-аміно-3-оксопропілу, 3-гідроксициклобутилу, 3-гідроксипропілу, 3-метоксипропілу, 4,4,4-трифлуоробутилу, азетидин-3-ілу, бензилу, карбоксиметилу, ціанометилу, циклобутилу, циклобутилметилу, циклогексилметилу, циклопентилу, циклопропілу, циклопропілметилу, етилу, флуорометилу, ізобутилу, ізопентилу, ізопропілу, метоксиметилу, метилу, оксетан-3-ілу, пропан-1-ілу, втор-бутилу і вінілу; і

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , та R^{3d} являють собою кожен незалежно H або F.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ie) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



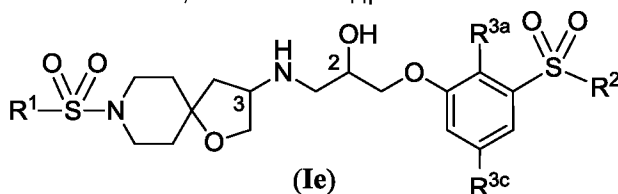
де:

R^1 являє собою арил або гетероарил, причому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілу, аміно, ціано, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, галогену, гідроксилу, оксо, та сульфоаміну; і де вищезгадані C_1 - C_6 алкіл та C_3 - C_7 циклоалкіл кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілкарбоксаміду, $-NH$ - C_3 - C_7 -циклоалкілу, $-NH$ - C_1 - C_6 -алкілен- NH_2 , $-NH$ - C_1 - C_6 -алкілен- O - C_1 - C_6 -алкілу, $-NH$ - C_1 - C_6 -алкілен- NH - C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 алкіламіно, C_1 - C_6 галогеналкіламіно, та гетероциклілу;

R^2 вибраний з: C_2 - C_6 алкенілу, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_7 циклоалкілу, гетероциклілу, та C_1 - C_6 галогеналкілу кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкіленгідроксилу, аміно, арилу, C_3 - C_7 циклоалкілу, ціано, C_3 - C_7 галогенциклоалкілу, гідроксилу, та оксо; і

R^{3a} та R^{3c} являють собою кожен незалежно H або галоген.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ie) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



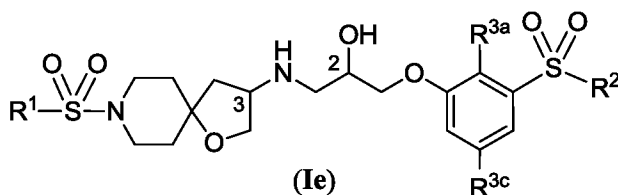
де:

R^1 вибраний з: (1H-піразоліл)фенілу, (1H-піразоліл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразинілу, 1,2-дигідрохінолінілу, 1,4-дигідрохінолінілу, 1H-бензо[d]імідазолілу, 1H-індазолілу, 1H-індолілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридинілу, 1H-піразолілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 1H-піроло[3,2-b]піридинілу, 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-піrido [2,3-b][1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідробензофуранілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазинілу, 3,4-дигідро-2H-пірані[2,3-b]піридинілу, 3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазинілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридинілу, (феніл)піридинілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталенілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу, бензо[c][1,2,5]оксадіазолілу, бензофуранілу, біфенілу, хроманілу, ізохінолінілу, ізоксазолілу, нафталенілу, фенілу, фенілтіофенілу, піридинілу, піроло[1,2-a]піримідинілу, хінолінілу і тіазолілу; причому кожен необов'язково заміщений одним або більше заступниками, вибраними з: 2-метилпропан-2-ілу, аміно, бром, хлору, циклопропілу, етокси, етилу, флуору, гідрокси, ізопропокси, метокси, метилу, оксо, пропан-2-ілу, пропан-1-ілу, сульфоаміну і трифлуорометилу; і де вищезгадані 2-метилпропан-2-іл, циклопропіл, етил, метил і пропан-2-іл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2,2-трифлуороетиламіно, 2-аміноетиламіно, 2-метоксиетиламіно, 3-амінопропіламіно, ацетамідо, аміно, азетидин-1-ілу, бутиламіно, циклобутиламіно, етиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно, метокси, метиламіно, морфоліно, пропіламіно, трет-бутиламіно, і трет-пентиламіно;

і R^2 вибраний з: 1,1-дифлуороетилу, 1-флуороетилу, 2-метилпропан-2-ілу, 3,3,3-трифлуоропропілу, 4,4,4-трифлуоробутилу, азетидин-3-ілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопропілу, етилу, флуорометилу, ізобутилу, ізопентилу, ізопропілу, метилу, оксетан-3-ілу, пропан-1-ілу, втор-бутилу і вінілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2-дифлуороциклопропіла, аміно, ціано, циклобутила, циклогексила, циклопропіла, етокси, гідрокси, гідроксиметила, метокси, оксо і феніла; і

R^{3a} та R^{3c} являють собою кожен незалежно H або F.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ie) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



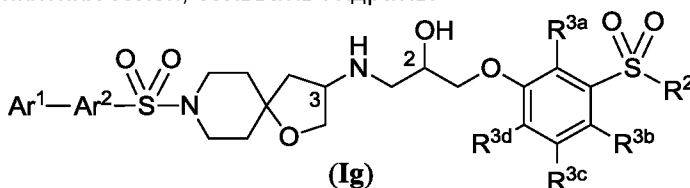
де:

R^1 вибраний з: (R)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, (S)-1,3-
 диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1H-
 5 піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1,3,3-триметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ілу, 1,4-
 диметил-1,2,3,4-тетрагідропіридо[3,2-b]піразин-7-ілу, 1,6-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-
 б][1,4]оксазин-7-ілу, 1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-2,3-
 дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-5-
 метил-1H-піразол-4-ілу, 1-етил-6-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-6-метил-4-оксо-
 10 1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-7-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-7-метил-4-оксо-
 1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-8-метил-4-оксо-
 1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1H-бензо[d]імідазол-5-ілу, 1H-індазол-5-ілу, 1H-індол-2-ілу, 1H-індол-3-
 ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-ілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-
 ілу, 1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілу, 1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-
 15 метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-ілу, 2,3-дигідро-
 1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 2,3-дигідробензофуран-5-ілу, 2-амінотіазол-4-ілу, 2-оксо-2,3-
 дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 3-(1-
 циклопропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-етил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1H-піразол-4-
 іл)фенілу, 3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(2-
 20 метилпіридин-4-іл)фенілу, 3-(3-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(4-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(5-
 метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-(трифлуорометил)піридин-2-іл)фенілу, 3-(6-амінопіридин-3-
 іл)фенілу, 3-(6-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-2-
 іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 3,4-дигідро-
 2H-пірано[2,3-b]піридин-6-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-
 ілу, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-
 25 (піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 4-гідрокси-6-метилхінолін-3-
 ілу, 4-гідрокси-7-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-8-метилхінолін-3-ілу, 4-гідроксихінолін-3-ілу, 4-
 метоксихінолін-3-ілу, 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-
 бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3,4-
 30 дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 5-(1-метил-1H-
 піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(4-(амінометил)феніл)піридин-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-ілу,
 5-бром-6-хлоропіридин-3-ілу, 5-бромопіридин-3-ілу, 5-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-
 3-ілу, 5-фенілтіофен-2-ілу, 6-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 7-хлоробензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-
 ілу, 7-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 8-флуор-4-гідроксихінолін-3-ілу, бензофуран-2-ілу,
 35 бензофуран-5-ілу, хроман-6-ілу, хроман-7-ілу, ізохінолін-5-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу,
 піроло[1,2-a]піримідин-3-ілу, хінолін-3-ілу, хінолін-6-ілу і хінолін-7-ілу;

R^2 вибраний з: (2,2-дифлуороциклопропіл)метилу, 1-(гідроксиметил)циклобутилу, 1-
 (гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифлуор-2-гідроксиетилу, 1-аміно-2-метил-1-оксопропан-2-ілу,
 1-етокси-2-метил-1-оксопропан-2-ілу, 1-флуороетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, 2-аміно-2-
 40 оксоетилу, 2-аміноетилу, 2-гідроксиетилу, 3,3,3-трифлуоропропілу, 3-аміно-3-оксопропілу, 3-
 гідроксициклобутилу, 3-гідроксипропілу, 3-метоксипропілу, 4,4,4-трифлуоробутилу, азетидин-3-
 ілу, бензилу, карбоксиметилу, ціанометилу, циклобутилу, циклобутилметилу,
 циклогексилметилу, циклопентилу, циклопропілу, циклопропілметилу, етилу, флуорометилу,
 ізобутилу, ізопентилу, ізопропілу, метоксиметилу, метилу, оксетан-3-ілу, пропан-1-ілу, втор-
 45 бутилу і вінілу; і

R^{3a} та R^{3c} являють собою кожен незалежно H або F.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ig) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



50

де

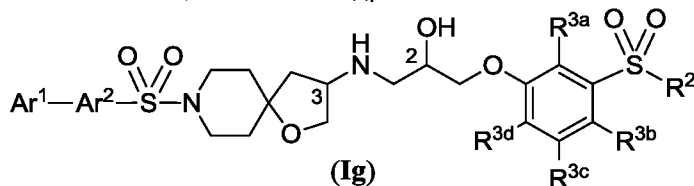
Ar¹ та Ar² являють собою незалежно 1H-піразоліл, феніл, піридиніл, піримідиніл, та тіофеніл, причому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкілу, аміно, C₃-C₇ циклоалкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, галогену, та сульфамойлу; і де вищезгадані C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл кожен необов'язково заміщений одним або

більше замісниками, вибраними з: аміно, C₁-C₆ алкілкарбоксаміду, -NH-C₃-C₇-циклоалкілу, -NH-C₁-C₆-алкілен-NH₂, -NH-C₁-C₆-алкілен-O-C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆ алкіламіно, C₁-C₆ галогеналкіламіно, та гетероциклілу;

R² вибраний з: C₁-C₆ алкілу, C₃-C₇ циклоалкілу, та C₁-C₆ галогеналкілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіленгідроксилу, аміно, гідроксилу, та оксо; і

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} являють собою кожен незалежно H або галоген.

Один аспект даного винаходу відноситься до Сполук Формули (Ig) їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



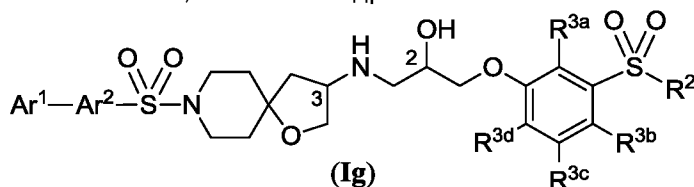
де:

Ar¹ та Ar² разом утворюють групу, вибрану з: (1H-піразоліл)фенілу, (1H-піразоліл)піримідинілу, (феніл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, біфенілу, та фенілтіофенілу, причому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними: 2-метилпропан-2-ілу, аміно, циклопропілу, етокси, етилу, флуору, ізопропокси, метокси, меїлу, n-пропілу, пропан-2-ілу, сульфамолу, та трифлуорометилу; і де вищезгадані 2-метилпропан-2-іл, циклопропіл, етил, метил, та пропан-2-іл кожен необов'язково заміщений 2,2,2-трифлуороетиламіно, 2-аміноетиламіно, 2-метоксиетиламіно, 3-амінопропіламіно, ацетамідо, аміно, азетидин-1-ілом, бутиламіно, циклобутиламіно, етиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно, ізопропіламіно, метиламіно, морфоліно, пропіламіно, трет-бутиламіно, та трет-пентиламіно;

R² вибраний з: 1,1-дфлуороетилу, 2-метилпропан-2-ілу, циклопропілу, етилу, ізопропілу, та метилу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, гідрокси, гідроксиметилу, метокси, та оксо; і

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} являють собою кожен H.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ig), їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



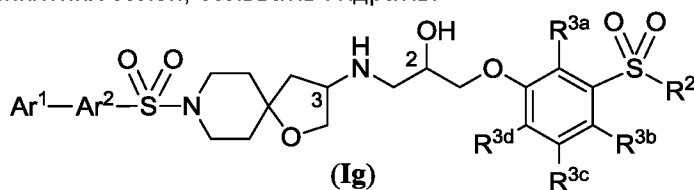
де:

Ar¹ і Ar² разом утворюють групу, вибрану з: 3-(1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(феніл)піридин-3-ілу, 5-фенілтіофен-2-ілу, біфеніл-3-ілу, та біфеніл-4-ілу, причому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: (2,2,2-трифлуороетиламіно)метилу, (2-аміноетиламіно)метилу, (2-метоксиетиламіно)метилу, (3-амінопропіламіно)метилу, (бутиламіно)метилу, (циклобутиламіно)метилу, (етиламіно)метилу, (ізобутиламіно)метилу, (ізопропіламіно)метилу, (метиламіно)метилу, (пропіламіно)метилу, (трет-бутиламіно)метилу, (трет-пентиламіно)метилу, 1-аміно-2-метилпропан-2-ілу, 1-аміноциклопропілу, 2-ацетамідоетилу, 2-аміноетилу, 2-амінопропан-2-ілу, аміно, амінометилу, азетидин-1-ілметилу, циклопропілу, етокси, етилу, флуору, ізопропокси, метокси, метилу, морфолінометилу, пропілу, сульфамойлу, та трифлуорометилу;

R² вибраний з: 1-(гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифлуор-2-гідроксиетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-гідроксиетилу, циклопропілу, етилу, ізопропілу, метоксиметилу, та метилу; і

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} являють собою кожен H.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ig) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



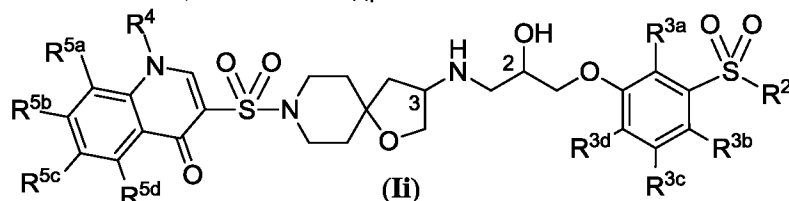
де:

- Ar¹ та Ar² разом утворюють групу, вибрану з: 3-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-етил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(2-метилпіридин-4-іл)фенілу, 3-(3-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(4-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(5-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-(трифлуорометил)піридин-2-іл)фенілу, 3-(6-амінопіридин-3-іл)фенілу, 3-(6-флуоропіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 4'-((2,2,2-трифлуороетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-аміноетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-метоксиетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((3-амінопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((циклобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((етиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((метиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((пропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-пентиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)біфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-6-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-ацетамідоетил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-ацетамідоетил)-біфеніл-3-ілу, 4'-(2-аміноетил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-аміноетил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-аміноетил)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-амінопропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-2-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-3'-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-етокси-3'-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-ізопропоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-5-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-флуоробіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-етилбіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-біфеніл-4-ілу, 4'-(азетидин-1-ілметил)біфеніл-3-ілу, 4'-(морфолінометил)біфеніл-3-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 4'-(сульфамойл)біфеніл-3-ілу, 4-етокси-4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-метилбіфеніл-3-ілу, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(4-амінометил)феніл)піридин-3-ілу, та 5-фенілтіофен-2-ілу;

R² вибраний з: 1-(гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифлуор-2-гідроксиетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-гідроксиетилу, циклопропілу, етилу, ізопропілу, метоксиметилу, та метилу; і

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} являють собою кожен H.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ii) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



де:

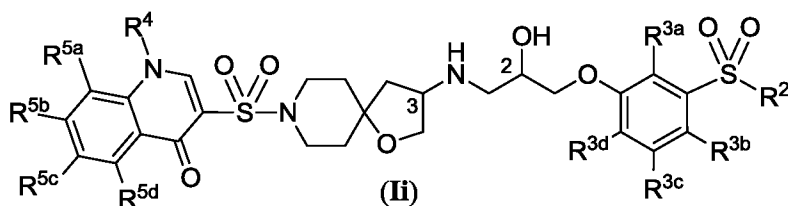
R² вибраний з: C₁-C₆ алкілу, C₃-C₇ циклоалкілу, та C₁-C₆ галогеналкілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіленгідроксилу, та гідроксилу;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, та R^{3d} являють собою кожен незалежно H або галоген;

R⁴ являє собою H або C₁-C₆ алкіл; і

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, та R^{5d} являють собою незалежно H, C₁-C₆ алкіл, та галоген.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (Ii) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів:



де:

R^2 вибраний з: 1,1-дифлуороетилу, 2-метилпропан-2-олу, циклопропілу, етилу, 1-флуороетилу, ізопропілу, та метилу; кожен необов'язково заміщений одним або більше

5 замісниками, вибраними з: гідрокси, гідроксиметилу, та метокси;

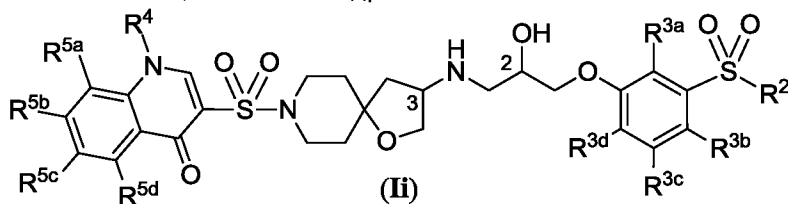
R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , і R^{3d} являють собою кожен H;

R^4 вибраний з: H, метилу, та етилу; і

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , та R^{5d} являють собою незалежно H, метил, та флуор.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули (II) та їх фармацевтично

10 прийнятних солей, сольватів і гідратів:



де:

R^2 вибраний з: 1-(гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифлуор-2-гідроксиетилу, 1-флуороетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, циклопропілу, ізопропілу, метоксиметилу, та метилу;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , та R^{3d} являють собою кожен H;

R^4 вибраний з: H, метилу, та етилу;

R^{5a} , R^{5b} , та R^{5c} являють собою незалежно H, метил, та фтор; і

R^{5d} являє собою H.

Деякі варіанти здійсненн даного винаходув ключають кожную комбінацію однієї або більше сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів та гідратів, вибраних з наступної групи, показаної в Таблиці А.

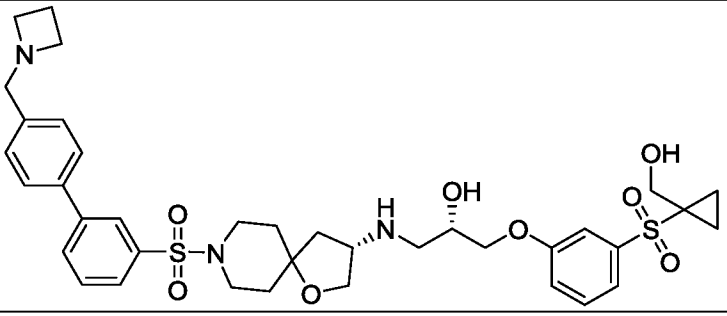
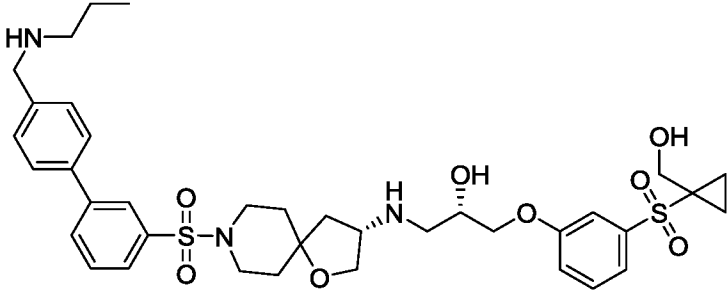
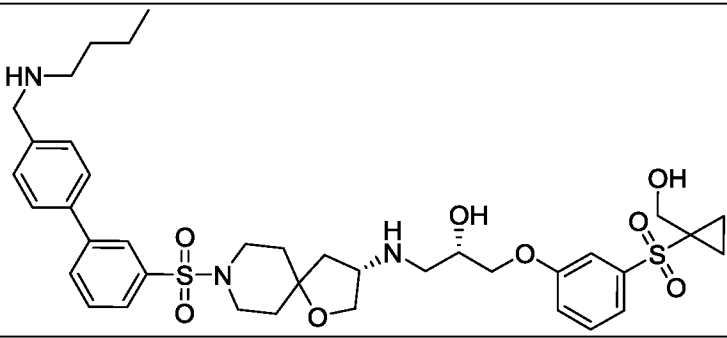
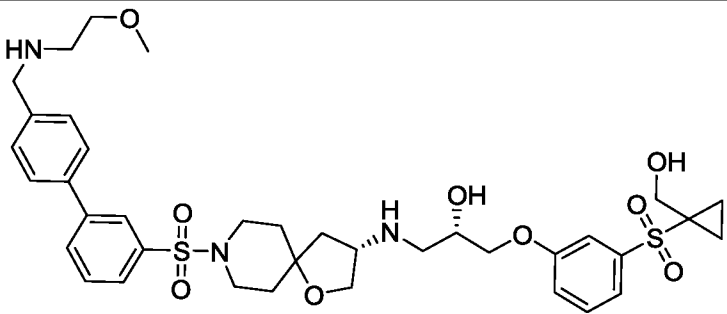
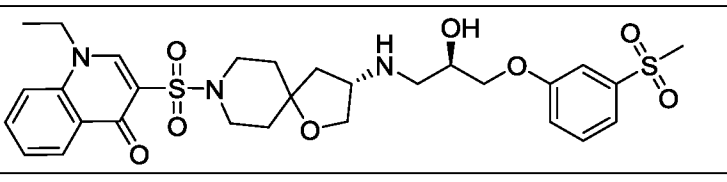
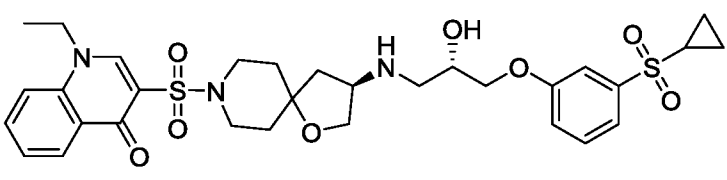
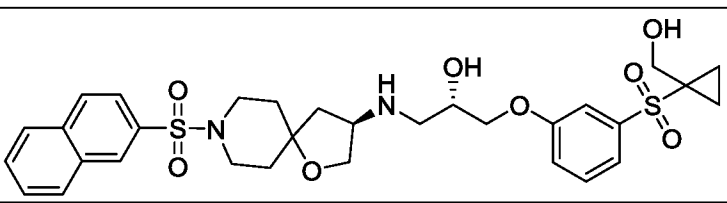
Таблиця А

Сполука №.	Хімічна структура	Хімічна назва
5		(2S)-1-(3-(2-гідроксиетилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ісульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол
88		(S)-1-(3-(2-гідроксиетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-3-ісульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол
123		2-(3-((S)-2-гідрокси-3-((R)-8-(хінолін-3-ісульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол)сульфоніл)фенокси-3-((R)-8-(хінолін-3-ісульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол-ацетамід

136		(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол
154		(S)-1-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол
161		(S)-1-((R)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1,1-дифлуор-2-гідроксиетилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
163		(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
169		(S)-1-((R)-8-(4'-(амінометил)-4-флуоробіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
199		(S)-1-((R)-8-(4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол

210		(S)-1-((S)-8-(4'-(2-аміноетил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1,1-дифлуор-2-гідроксиетилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
211		(S)-1-((S)-8-(4'-(2-аміноетил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
217		(S)-1-((R)-8-(4'-(1-аміноциклопропіл)-6-флуоробіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
220		(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-2-флуоробіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
225		(S)-1-((S)-8-(4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
227		(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-6-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол

229		(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-5-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
230		(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метоксиметилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
232		(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
234		(2S)-1-(3-(1-флуороетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол
240		(S)-1-((S)-8-(4'-((трет-бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
241		(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(4'-((трет-пентиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол

243		(S)-1-((S)-8-(4'-(азетидін-1-ілметил) біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
244		(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(4'-((пропіламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол
245		(S)-1-((S)-8-(4'-((бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
247		(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(4'-((2-метоксиетиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол
296		1-етил-3-((S)-3-((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он
297		3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етилхінолін-4(1H)-он
300		(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол

309		(S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
310		1-етил-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он
320		(S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
321		(S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол
322		1-етил-8-флуор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он
326		3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он
327		3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-8-метилхінолін-4-ол
329		3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-7-флуорохінолін-4-ол
331		1-етил-8-флуор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он

Деякі варіанти здійснення даного винаходу включають кожен комбінацію однієї або більше сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів, вибраних з наступної групи, де Сполука з номером в жирному шрифті безпосередньо перед попередньою хімічною назвою використовується в інших місцях цього розкриття:

[illegible]

(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол; Сполука 322: 1-етил-8-флуор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он; Сполука 326: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он; Сполука 327: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-8-метилхінолін-4-ол; Сполука 329: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-7-флуорохінолін-4-ол; and Сполука 331: 1-етил-8-флуор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он.

Деякі варіанти здійснення винаходу включають кожну комбінацію однієї або більше сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів, вибраних з наступної групи, де Номер Сполуки в жирному шрифті безпосередньо перед попередньою хімічною назвою використовується в інших місцях даного розкриття:

Сполука 1: (2S)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 2: (2R)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 3: (S)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 4: (S)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 6: (2S)-1-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(пропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол; Сполука 7: (2S)-1-(3-(циклопропілметилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 8: (2S)-1-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 9: (2S)-1-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(3,3,3-трифлуоропропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол; Сполука 10: (2S)-1-(3-(ізобутилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 11: (2S)-1-(3-(ізопентилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 12: 2-(3-((2S)-2-гідрокси-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропокси)фенілсульфоніл)ацетонітрил; Сполука 13: (2S)-1-(3-(циклобутилметилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 14: (2S)-1-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(4,4,4-трифлуоробутилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол; Сполука 15: (2S)-1-(3-(етилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 16: (2S)-1-(3-(циклогексилметилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 17: (2S)-1-(3-((2,2-дифлуороциклопропіл)метилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 18: (2S)-1-(3-(циклобутилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 19: (2S)-1-(3-(циклопентилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 20: (2S)-1-(3-(бензилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 21: (2S)-1-(3-(азетидин-3-ілсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 22: (2S)-1-(3-(2-аміноетилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 23: (R)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 24: (2S)-1-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(оксетан-3-ілсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол; Сполука 25: (2S)-1-(3-(втор-бутилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 26: (S)-1-(3-(етилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 27: (S)-1-(3-(етилсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(нафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 28: (2S)-1-(8-(хроман-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол; Сполука 29: (2S)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(5,6,7,8-тетрагідронафтаден-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 30: (2S)-1-(8-(7-хлоробензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол; Сполука 31: (2S)-1-(8-(3-хлорофенілсульфоніл)-1-окса-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- он; Сполука 323: 8-флуоро-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-
(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4-
ол; Сполука 324: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-
окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-6-метилхінолін-4-ол; Сполука 325: 3-((R)-3-((S)-3-(3-
5 (циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
ілсульфоніл)-6-флуорохінолін-4-ол; Сполука 326: 3-((R)-3-((S)-3-(3-
(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он; Сполука 327: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-
гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-8-метилхінолін-4-ол; Сполука
10 328: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-
азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-8-флуорохінолін-4-ол; Сполука 329: 3-((R)-3-((S)-3-(3-
(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
ілсульфоніл)-7-флуорохінолін-4-ол; Сполука 330: 3-((R)-3-((S)-3-(3-
(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
15 ілсульфоніл)-7-метилхінолін-4-ол; Сполука 331: 1-етил-8-флуоро-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-
(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-
4(1H)-он; Сполука 332: 1-етил-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-
(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-
4(1H)-он; Сполука 333: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-
20 гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етил-8-флуорохінолін-4(1H)-
он; Сполука 334: (2S)-1-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-
азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 335: (2S)-1-(3-
(метилсульфонілметил)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-
іламіно)пропан-2-ол; Сполука 336: (S)-1-(3-(метилсульфонілсетил)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-6-
25 ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ол; Сполука 337: 1-етил-3-((R)-3-
(R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он; Сполука 338: 1-етил-3-((S)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-
(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-
он.

30 Додатково, хімічний вид за даним винаходом і індивідуальні Сполуки, наприклад, ті сполуки, що знайдені в наведеному вище списку, і Таблиці А, включаючи їх діастереоізомери та їх енантіомери, охоплюють всі їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати та N-оксиди.

Сполуки Формули (Ia) даного винаходу можуть бути отримані згідно відповідних опублікованих літературних процедур, які використовуються фахівцем в даній області. Зразкові
35 реагенти і процедури для цих реакцій наведені далі в робочих Прикладах. Захист і зняття захисту можна здійснювати за допомогою процедур, загальновідомих в даній області техніки (див., наприклад, Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]).

Зрозуміло, що даний винахід охоплює кожен ізомер, кожен діастереоізомер, кожен
40 енантіомер і їх суміші кожної сполуки і загальної формули, розкритих в даному документі, так само, як якщо б кожен окремо був розкритий зі специфічним стереохімічним визначенням для кожного хірального вуглецю. Окремі ізомери та енантіомери можуть бути отримані селективним синтезом, таким як, шляхом енантіомерних селективних синтезів; або вони можуть бути отримані з використанням технік поділу, які добре відомі фахівцям в даній області техніки, таких
45 як, за допомогою ВЕРХ (включаючи, нормально фазову, обернено фазову і хіральну), перекристалізацію (тобто, діастереоізомерні суміші) і подібні техніки.

Розлади та способи лікування

Розкриті в даному документі сполуки корисні при лікуванні або профілактиці декількох захворювань, розладів, станів і / або показань (які в сукупності називаються в даному документі як "розлади"). Фахівець в даній області техніки визнає, що коли розлад або спосіб лікування або
50 запобігання розкрито в даному документі, таке розкриття включає в себе друге медичне застосування (наприклад, сполука для використання при лікуванні розладу, використання сполуки для лікування розладу і використання сполуки у виробництві лікарського засобу для лікування розладу).

55 У деяких варіантах здійснення винаходу, сполуки розкриті в даному документі, є корисними для лікування або профілактики розладу. У деяких варіантах здійснення винаходу, сполуки розкриті в даному документі, є корисними для лікування або профілактики підтипу розладу. У деяких варіантах здійснення винаходу, сполуки розкриті в даному документі, є корисними для лікування або профілактики симптому.

В данному документі надані способи лікування або попередження розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором. У деяких варіантах здійснення винаходу, сполуки, розкриті в данному документі, є корисними для запобігання розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором. У деяких варіантах здійснення винаходу, сполуки, розкриті в данному документі, є корисними для лікування або запобігання розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором.

Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування або попередження розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором у індивідуума, що включає введення індивідууму, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування або профілактики серцевої недостатності у індивідуума, що включає введення індивідууму, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Один аспект даного винаходу відноситься до способів лікування пацієнта з гіпотензією або пацієнта з пограничною гіпотензією, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом. Один аспект цього винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві медикаментозного засобу для лікування або запобігання розладу опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором у індивідуума.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування або запобігання серцевої недостатності у індивідуума.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта з гіпотензією або пацієнта з пограничною гіпотензією.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта з нормальним артеріальним тиском.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта з гіпертензією.

Один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта після інфаркту міокарда.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для використання в способі лікування організму людини або тварини терапевтичним шляхом.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполук даного винаходу; фармацевтичного продукту за даним винаходом; або фармацевтичної композиції за даним винаходом; для використання в способі лікування або запобігання розладу опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором у індивідуума.

У деяких варіантах реалізації винаходу розлад опосередкований бета-3 адренергічним рецептором вибраний із списку, що складається з: серцевої недостатності; серцевої діяльності при серцевій недостатності; смертності, повторного інфаркту та/або госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю; гострої серцевої недостатності; гострої декомпенсованої серцевої недостатності; застоїсної недостатності кровообігу; важкої застоїсної недостатності кровообігу; ішемічного ураження органів, пов'язаного з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму та / або ураження печінки); серцевої недостатності внаслідок дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності з нормальною фракцією викиду; серцево-судинної смертності після інфаркту міокарда; серцево-судинної смертності у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка; лівошлуночкової недостатності; дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності II класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності IV класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); ФВЛШ LVEF <40 % за радіонуклідною вентрикулографією; і ФВЛШ ≤ 35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою серцеву недостатність.

У деяких варіантах здійснення серцевої діяльності винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою знижену при серцевій недостатності.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою смертність, повторний інфаркт та/або госпіталізацію у зв'язку з серцевою недостатністю.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою гостру серцеву недостатність.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою гостру декомпенсовану серцеву недостатність.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою застоїну недостатність кровообігу.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою важку застоїну недостатність кровообігу.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою ішемічне ураження органів, пов'язане з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму та/або ураження печінки).

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою серцеву недостатність внаслідок дисфункції лівого шлуночка.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою серцевої недостатності з нормальною фракцією викиду.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою серцево-судинну смертність після інфаркту міокарда.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою серцево-судинну смертність у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, після інфаркту міокарда.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою лівошлуночкову недостатність.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, являє собою дисфункцію лівого шлуночка.

Лікарі можуть класифікувати серцеву недостатність пацієнта відповідно до тяжкості їх симптомів. У Таблиці, наведеній нижче, описується найбільш часто використовувана система класифікації, Функціональна класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). За даною класифікацією пацієнти відносяться до однієї з чотирьох категорій на основі того, наскільки вони обмежені під час фізичної активності.

Клас	Симптоми у пацієнта
I	Відсутність обмежень фізичного навантаження. Звичайна фізична активність не викликає надмірної втоми, серцебиття, задишки (утрудненого дихання)...
II	Незначні обмеження фізичної активності. Комфортно в спокої. Звичайна фізична активність призводить до стомлення, серцебиття, задишки (утрудненого дихання)
III	Відзначається обмеження фізичної активності. Комфортно в спокої. Менш ніж звичайна активність викликає втому, серцебиття або задишку.
IV	Неможливо проводити будь-яку фізичну активність без дискомфорту. Симптоми серцевої недостатності в спокої. Якщо проводиться будь-яка фізична активність, дискомфорт збільшується...

Відповідно, у деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета -3 адренергічним рецептором, являє собою серцеву недостатність II класу за використанням класифікаційної системи Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета -3 адренергічним рецептором, являє собою серцеву недостатність III класу за використанням класифікаційної системи Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета -3 адренергічним рецептором, являє собою серцеву недостатність IV класу за використанням класифікаційної системи Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA)...

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета -3 адренергічним рецептором, являє собою LVEF<40 % за радіонуклідною вентрикулографією.

У деяких варіантах здійснення винаходу розлад, опосередкований бета -3 адренергічним рецептором, являє собою LVEF≤35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією.

Поліморфи і псевдополіморфи

Поліморфізм - це здатність речовини існувати у вигляді двох або більше кристалічних фаз, які мають різні розташування та/або конформації молекул в кристалічній решітці. Поліморфи показують однакові властивості в рідкому або газоподібному стані, але поведуться по-різному в твердому стані

Крім однокомпонентних поліморфних форм, лікарські засоби також можуть існувати у вигляді солей та інших мультикомпонентних кристалічних фаз. Наприклад, сольвати і гідрати можуть містити АФІ господарь і молекули розчинника або води, відповідно, як гостей. Аналогічним чином, коли гість-сполука є твердою при кімнатній температурі, отриману форму часто називають сокристалом. Солі, сольвати, гідрати і сокристали також можуть проявляти поліморфізм. Кристалічні фази, які поділяють один і той же АФІгосподарь, але відрізняються щодо своїх гостей, можуть позначатися як псевдополіморфи один одного.

Сольвати містять молекули розчинника кристалізації в означеній кристалічній решітці. Сольвати, в яких розчинником кристалізації є вода, називаються гідратами. Оскільки вода є складовою атмосфери, гідрати лікарських засобів можуть формуватися досить легко.

Як приклад, Stahly опублікував поліморфний екран 245 сполук, що складається з "широкого спектру структурних типів", що виявив, що близько 90 % з них демонструють кілька твердих форм. Загалом, близько половини сполук були поліморфними, часто маючи одну-три форми. Близько однієї третини сполук утворюють гідрати, і близько однієї третини утворюють сольвати. Дані з сокристалічних екранів 64 сполук показали, що 60 % утворюють сокристали, інші ніж гідрати або сольвати. (G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007), 7(6), 1007-1026).

Ізотопи

Дане розкриття включає в себе всі ізотопи атомів, що зустрічаються в сполуках, представлених в данному документі. Ізотопи включають ті атоми, які мають однаковий атомний номер, але різні атомні маси. Зрозуміло, що деякі відмінні ознаки винаходу (ів) включають в себе будь-яку комбінацію одного або більше атомів у сполуках, що наводяться в даному документі, який замінюється атомом, який має такий самий атомний номер, але відрізняється атомною масою. Одним з таких прикладів є заміна атома, який є найбільш домінуючим природним ізотопом, таким як ^1H або ^{12}C , знайденого в одній з представлених в данному документі сполучі на інший атом, що не є найбільш домінуючим природним ізотопом, таким як ^2H або ^3H (замінюючи ^1H), або ^{11}C , ^{13}C або ^{14}C (замінюючи ^{12}C). Сполука, в якій відбулася така заміна, позначається як ізотопно-мічена. Ізотопне мічення даних сполук може бути виконано з використанням будь-якого з безлічі різних синтетичних способів, відомих фахівцям в даній області, і вони легко заносять в актив розуміння синтетичних методів і доступних реагентів, необхідних для проведення такого ізотопного маркування. В якості загального прикладу і без обмеження ізотопи водню включають ^2H (дейтерій) і ^3H (третій). Ізотопи вуглецю включають ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C . Ізотопи нітрогену включають ^{13}N і ^{15}N . Ізотопи кисню включають ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O . Ізотоп фтору включає ^{18}F . Ізотоп сірки включає ^{35}S . Ізотоп хлору включає ^{36}Cl . Ізотопи бромів включають ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br і ^{82}Br . Ізотопи йоду включають ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Також представлені композиції, такі як, одержувані під час синтезу, попередньої підготовки і т.п., і фармацевтичні композиції, такі як ті, які отримують з метою використання у ссавця для лікування одного або більше розладів, описаних у даному документі, що включає одну або більше з даних сполук, де природний розподіл ізотопів у композиції порушений. Також в данному документі представлені композиції і фармацевтичні композиції, що включають сполуки винаходу, як описано в даному документі, де сіль збагачена в одному або кількох положеннях ізотопом, відмінним від найбільш домінуючого природного ізотопу. Відомі легко доступні способи для вимірювання таких ізотопних переміщень або збагачень, такі як мас-спектрометрія, а для ізотопів, які є радіоізотопами, доступні додаткові методи, такі як радіодетектори, що використовуються разом з ВЕРХ або ГХ.

Однією з проблем у розробці ліків є поліпшення властивостей абсорбції, розподілу, метаболізму, екскреції та токсичності (АДМЕТ) при збереженні бажаного фармакологічного профілю. Структурні зміни для поліпшення властивостей АДМЕТ часто змінюють фармакологію сполуки лідера. Хоча ефекти при заміщенні на дейтерій на властивості АДМЕТ є непередбачуваними, в окремих випадках дейтерій може поліпшити АДМЕТ властивості сполуки з мінімальним порушенням його фармакології. Два приклади, де дейтерій дозволив поліпшити

показники в терапевтичних об'єктах: СТР-347 і СТР-354. СТР-347 - це дейтерований варіант пароксетину зі зменшеною схильністю до інактивацію CYP2D6, що спостерігається клінічно з пароксетином. СТР-354 є дейтерованим варіантом перспективного доклінічного модулятора рецептора гамма-аміномасляної кислоти А (GABAA) (L-838417), який не був розроблений через погані фармакокінетичні (ФК) властивості. В обох випадках заміщення на дейтерій призвело до поліпшення профілів ADMET, які забезпечують можливість поліпшення безпеки, ефективності та / або переносимості, не змінюючи істотно біохімічної потенції і селективності у порівнянні зі сполукою де всі гідрогени. Передбачається, що заміщені дейтерієм сполуки даного винаходу з поліпшеними профілями ADMET і по суті аналогічними біохімічними потенціями і селективністю порівняно зі сполуками де всі гідрогени.

ІНШІ УМОВИ

Інший об'єкт даного винаходу відноситься до радіомічених сполук даного винаходу, які були б корисні не тільки в радіоактивному виявленні, але також і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації і кількісного визначення бета-3 адренергічних рецепторів у тканинних пробах, включаючи людину і для ідентифікації бета-3-адренорецепторних лігандів шляхом інгібування зв'язування радіо-міченої сполуки. Ще одним завданням даного винаходу є розробка нових аналізів бета-3 адренергічних рецепторів, які включають такі радіо-мічені сполуки.

Дане розкриття включає в себе всі ізотопи атомів, що зустрічаються в даних сполуках, інтермедіатах, солях і їх кристалічних формах. Ізотопи включають ті атоми, які мають такий самий атомний номер, але різні масові числа. Один аспект даного винаходу включає кожну комбінацію одного або більше атомів у даних сполуках, інтермедіатах, солях і їх кристалічних формах, які замінюються атомом, що має той самий атомний номер, але інше масове число. Одним з таких прикладів є заміщення атома, який є найбільш домінуючим природним ізоотопом, таким як ^1H або ^{12}C , знайденого в одній з цих сполук, інтермедіатів, солей і кристалічних форм іншим атомом, який не є найбільш домінуючим природним ізоотопом, таким як ^2H або ^3H (замінюючи ^1H), або ^{11}C , ^{13}C , або ^{14}C (замінюючи ^{12}C). Сполука, в якій відбувалася така заміна, зазвичай називається як ізоотопно-позначена сполука. Ізоотопне мічення даних сполук, проміжних сполук, солей і їх кристалічних форм може бути здійснено з використанням будь-якого з безлічі різних способів синтезу, відомих фахівцям у даній області техніки, і вони легко мають в своєму активі розуміння синтетичних методів і доступних реагентів, необхідних для проведення такого ізоотопного маркування. В якості загального прикладу і без обмеження ним ізотопи гідрогену включають ^2H (дейтерій) і ^3H (третій). Ізотопи вуглецю включають ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C . Ізотопи нітрогену включають ^{13}N і ^{15}N . Ізотопи оксигену включають ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O . Ізотоп флуору включає ^{18}F . Ізотоп сірки включає ^{35}S . Ізотоп хлору включає ^{36}Cl . Ізотопи бромю включають ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br і ^{82}Br . Ізотопи йоду включають ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Інший аспект даного винаходу включає композиції, такі як композиції, отримані під час синтезу, преформулювання і т.п., і фармацевтичні композиції, такі як, одержувані з метою використання у свавця для лікування одного або більше розладів, описаних в даному документі, включаючи одну або більше з даних сполук, проміжних сполук, солей і їх кристалічних форм, де порушується природний розподіл ізоотопів у композиції. Інший аспект даного винаходу включає композиції та фармацевтичні композиції, що містять сполуки, як описано в даному документі, де сполука збагачена в одному або більше положеннях ізоотопом, відмінним від найбільш поширеного в природі ізоотопу. Легко доступні методи для вимірювання таких ізоотопних відхилень або збагачень являють собою такі як мас-спектрометрія, а для ізоотопів, які є радіоізоотопами, доступні додаткові методи, такі як радіодетектори, які використовуються разом з ВЕРХ або ГХ.

Деякі ізоотопно-мічені сполуки за даним винаходом є корисними в аналізах розподілу сполука та/або субстрат у тканині. У деяких варіантах здійснення винаходу ізотопи радіонуклідів ^3H і/або ^{14}C є корисними в даних дослідженнях. Крім того, заміна більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може дати певні терапевтичні переваги, що призводять до більшої метаболічної стабільності (наприклад, збільшений період напіввиведення *in vivo* або зменшені вимоги до дозуванні), і, отже, може бути кращою в деяких обставинах. Ізоотопно-мічені сполуки даного винаходу, як правило, можна отримати, слідуючи процедурам, аналогічним описаним в Графічних матеріалах і Прикладах наведених нижче, шляхом заміни ізоотопно-міченого реагенту на неізоотопно-мічений реагент. Інші синтетичні методи, які є корисними, обговорюються нижче. Крім того, слід розуміти, що всі атоми, представлені в сполуках за винаходом, можуть бути або найбільш домінуючим ізоотопом таких атомів, або більш рідкісним радіоізоотопом або нерадіоактивним ізоотопом...

Синтетичні способи включення радіоізоотопів у органічні сполуки застосовані до сполук винаходу і добре відомі в даній галузі техніки. Типові способи синтезу включення рівнів активності тритію в молекули-мішені включають, наприклад:

А. Каталітичне відновлення тритій газом: Ця процедура зазвичай дає продукцію високої специфічної активності і вимагає галогенованих або ненасичених попередників.

В. Відновлення за допомогою $[^3\text{H}]$ боргідриду натрію: ця процедура є відносно недорогою і вимагає попередників, що містять відновлювані функціональні групи, такі як альдегіди, кетони, лактони, складні ефіри тощо.

С. Відновлення за допомогою літіяалюмогідриду $[^3\text{H}]$: ця процедура пропонує продукти практично у всіх теоретичних областях діяльності. Також потрібні попередники, які містять відновлювані функціональні групи, такі як альдегіди, кетони, лактони, складні ефіри тощо...

10 D. Маркування впливу тритій газу: Ця процедура передбачає експонування попередників, що містять обмінні протони, тритій газом в присутності відповідного каталізатора.

Е. N-метилування з використанням іодистого метилу $[^3\text{H}]$. Цю процедуру зазвичай використовують для отримання продуктів O-метил або N-метил (^3H) шляхом обробки відповідних попередників метиліодидом високої профільної активності (^3H). Цей метод в цілому допускає більш високу профільну активність, наприклад, близько 70-90 Кі/ммоль.

15 Синтетичні способи включення рівнів активності ^{125}I в молекули-мішені включають:

А. Реакції Сандмейєра і тому подібні: ця процедура перетворює ариламін або гетероариламін в сіль діазонію, таку як сіль тетрафлوروبоратів діазонію, а потім в ^{125}I , мічену сполуку, використовуючи Na^{125}I . Представлена процедура була повідомлена Zhu, G-D. і співавторами в J. Org. Chem., 2002 67, 943-948...

20 В. Орто ^{125}I одування фенолів: Ця процедура дозволяє включити ^{125}I в орто-положення фенолу, як було повідомлено Collier, T.L. та співавторами в J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

С. Обмін арил і гетероарилброміду з ^{125}I . Цей спосіб зазвичай являє собою двохстадійний процес. Першим етапом є перетворення арилу або гетероарилброміду в відповідний проміжний продукт триалкілолова з використанням, наприклад, реакції, що каталізується Pd [тобто Pd (Ph_3P) $_4$] або через арил або гетероариллітій в присутності три-алкілоловогогалогеніда або гексаалкілдіолова [наприклад, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Типова процедура була Le Bas, M.-D. та співавторами в J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

30 Радіоактивно мічений бета-3 адренергічний рецептор сполуки Формули (Ia) може бути використаний в скринінговому аналізі для виявлення/оцінки сполук. Загалом, нещодавно синтезована або ідентифікована сполука (тобто тест сполука) може бути оцінена за її здатність знижувати зв'язування "радіоактивно міченої сполуки Формули (Ia)" з бета-3 адренергічним рецептором. Відповідно, здатність тест сполуки конкурувати з "радіоактивно міченою сполукою Формула (Ia)" для зв'язування з бета-3 адренергічним рецептором безпосередньо корелює з його спорідненістю до.

35 Деякі мічені сполуки за даним винаходом зв'язуються з певними бета-3-адренергічними рецепторами. В одному варіанті здійснення винаходу мічена сполука має IC_{50} менш ніж близько 500 мкМ, в іншому варіанті здійснення винаходу мічена сполука має IC_{50} менш ніж близько 100 мкМ, в ще одному варіанті здійснення винаходу мічена сполука має IC_{50} менш ніж близько 10 мкМ, в ще одному варіанті здійснення винаходу мічена сполука має IC_{50} менш ніж близько 1 мкМ, а в ще одному варіанті здійснення винаходу мічена сполука має IC_{50} менш ніж близько 0,1 мкМ...

Композиції та склади

45 Склади можуть бути отримані будь-яким підходящим способом, зазвичай шляхом рівномірного змішування активної сполуки (сполук) з рідинами або тонкоподрібненими твердими носіями або з обома, в необхідних пропорціях, а потім, при необхідності, з формуванням отриманої суміші в бажану форму

У таблетках і капсулах для перорального введення можуть бути використані звичайні допоміжні речовини, такі як зв'язувальні агенти, наповнювачі, прийнятні змочувальні агенти, таблетовані змащувальні речовини і дезінтегранти. Рідкі препарати для перорального введення можуть бути у формі розчинів, емульсій, водних або масляних суспензій і сиропів. Альтернативно, пероральні препарати можуть бути у формі сухого порошку, який може бути відновлений водою або іншим відповідним рідким носієм перед використанням. До рідких препаратів можуть бути додані додаткові добавки, такі як суспендуєчі або емульгуючі агенти, неводні носії (включаючи харчові олії), консерванти і ароматизатори і барвники. Парентеральні лікарські форми можуть бути отримані шляхом розчинення сполуки, наданої в даному описі, у відповідному рідкому носії і стерилізацією фільтром розчину перед заповненням і герметизацією відповідного флакона або ампули. Це лише кілька прикладів багатьох відповідних способів, добре відомих в даній галузі техніки для одержання лікарських форм.

Сполука за даним винаходом може бути сформована як фармацевтична композиція з використанням методик, добре відомих фахівцям. Відповідні фармацевтично прийнятні носії, за винятком зазначених в данному документі, відомі в даній області; наприклад, див Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et. al.).

Хоча можливо, що для використання в профілактиці або лікуванні, сполука, представлена в даному документі, може в альтернативному використанні вводитися як неочищена або чиста хімічна речовина, однак бажано представити сполуку або активний інгредієнт у вигляді фармацевтичного складу або композиції, що додатково включає фармацевтично прийнятний носій.

Фармацевтичні склади включають такі, які придатні для перорального, ректального, назального, місцевого (включаючи буккальне і сублінгвальне), вагінального або парентерального (включаючи внутрішньом'язове, субкожне і внутрішньовенне) введення або у формі, придатній для введення шляхом інгаляції, інсуфляції або трансдермальний пластир. Трансдермальні пластирі видають лікарський засіб з контрольованою швидкістю, надаючи лікарський засіб для абсорбції ефективним способом з мінімальною деградацією препарату. Як правило, трансдермальні пластирі містять непроникний шар підкладки, один чутливий до тиску клей і знімний захисний шар з вивільнювальним вкладишем. Фахівець в даній області техніки зрозуміє і оцінить методики, придатні для виготовлення бажаного ефективного трансдермального пластиру з урахуванням потреб фахівця.

Таким чином, сполуки, представлені в даному документі, разом з загальноприйнятим ад'ювантом, носієм або розчинником, може бути поміщена в форму фармацевтичних складів і їх одиничних дозувань і в такому вигляді може використовуватися у вигляді твердих речовин, таких як таблетки або заповнені капсули, або рідин, таких як у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів, гелів або капсул, наповнених ними, все для перорального застосування, у формі супозиторіїв для ректального введення; або у формі стерильних ін'єкційних розчинів для парентерального (в тому числі підшкірного) застосування. Такі фармацевтичні композиції і їх стандартні лікарські форми можуть містити загальноприйняті інгредієнти в загальноприйнятих пропорціях з або без додаткових активних сполук або субстратів, і такі стандартні лікарські форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного інгредієнта, сумірну передбачуваному діапазону добових дозувань, які слід використовувати...

Для перорального введення фармацевтична композиція може бути у формі, наприклад, таблетки, капсули, суспензії або рідини. Фармацевтична композиція переважно виконана у вигляді дозованої одиниці, що містить певну кількість активного інгредієнта. Прикладами таких дозованих одиниць є капсули, таблетки, порошки, гранули або суспензія, з традиційними добавками, такими як лактоза, маніт, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль; з сполучними речовинами, такими як кристалічна целюлоза, похідні целюлози, араїїська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; з дезінтеграторами, такими як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або натрійкарбоксиметилцелюлоза; і з мастилами, такими як тальк або магнію стеарат. Активний інгредієнт може також вводитися ін'єкцією як композиція, де, наприклад, фізіологічний розчин, декстроза або вода можуть бути використані в якості відповідного фармацевтично прийнятного носія...

Сполуки, представлені в данному документі, або їх сіль, сольват або гідрат можуть бути використані в якості активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях, зокрема як модулятори бета-3 адренергічних рецепторів. Термін "активний інгредієнт", визначений у контексті "фармацевтичної композиції", відноситься до компоненту фармацевтичної композиції, який забезпечує первинний фармакологічний ефект, на відміну від "неактивного інгредієнта", який зазвичай вважається не забезпечує фармацевтичну користь.

Доза при використанні сполук, представлених в данному документі, може змінюватися в широких межах і, як це прийнято і відомо лікарю або іншому клініцисту, вона повинна бути пристосована до індивідуальних умов у кожному окремому випадку. Це залежить, наприклад, від характеру та тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, від стану пацієнта, від застосованої сполуки або від того, чи лікується гостре або хронічне захворювання, чи проводиться профілактика, або від того чи додаткові активні сполуки вводяться на додаток до сполук, що представлені в данному документі. Типові дози включають, але не обмежуються ними, від близько 0,001 мг до близько 5000 мг, від близько 0,001 мг до близько 2500 мг, від близько 0,001 мг до близько 1000 мг, від близько 0,001 мг до близько 500 мг, від близько 0,001 мг до близько 250 мг, від близько 0,001 мг до 100 мг, від близько 0,001 мг до близько 50 мг і від близько 0,001 мг до близько 25 мг. Багаторазові дози можна вводити протягом дня, особливо коли вважаються необхідними відносно великі кількості, наприклад, 2, 3 або 4 дози. Залежно від

індивідуума та, як вважається, доцільним від постачальника медичних послуг, може виникнути необхідність відхилитися вгору або вниз для описаних в даному документі доз.

Кількість активного інгредієнта або його активної солі або похідної, необхідна для застосування в лікуванні, буде варіюватися не тільки в залежності від конкретної обраної солі, але також від шляху введення, природи стану, що піддається лікуванню, а також віку і стану пацієнта і в кінцевому підсумку буде на розсуд лікуючого лікаря або клініциста. Загалом, фахівець в даній області техніки розуміє, як екстраполювати дані *in vivo*, отримані в модельній системі, зазвичай на моделі тварини, на іншу, таку як людина. У деяких обставинах ці екстраполяції можуть бути просто засновані на масі тваринної моделі в порівнянні з іншою, такою як ссавець, переважно людина, проте, найчастіше ці екстраполяції не просто засновані на масі, а скоріше включають в себе безліч факторів. Типові фактори включають тип, вік, вагу, стать, дієту та медичний стан пацієнта, тяжкість захворювання, шлях введення, фармакологічні міркування, такі як активність, ефективність, фармакокінетичні та токсикологічні профілі конкретної використовуваної сполуки, чи використовується система доставки лікарського засобу, чи лікується гостре або хронічне захворювання, або проводиться профілактика, або проте, чи вводяться додаткові активні сполуки на додаток до сполук, що надаються в даному документі, і як частина комбінації лікарського засобу. Режим дозування для лікування хворобливого стану сполуками та / або композиціями, представленими в даному документі, вибирають у відповідності з різними чинниками, наведеними вище. Таким чином, використовуваний дійсний режим дозування може широко варіюватися і тому може відхилитися від бажаного режиму дозування, і фахівець у даній галузі може визнати, що дозування і режим дозування за межами цих типових діапазонів можуть бути випробувані і, де це можливо, можуть бути використані в способах, наданих в даному документі.

Бажана доза може бути представлена у вигляді однієї дози або у вигляді розділених доз, що вводяться через відповідні інтервали, наприклад, у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше субдоз в день. Сама доза може бути далі розділена, наприклад, на ряд дискретних, вільно проміжних прийомів. Добову дозу можна розділити, особливо коли відносно великі кількості вводяться в міру необхідності, на кілька, наприклад на дві, три або чотири прийоми. При необхідності, в залежності від індивідуальної поведінки, може знадобитися відхилення в бік збільшення або зменшення від зазначеної добової дози...

Сполуки представлені в даному документі можуть вводитися у великій кількості пероральних і парентеральних лікарських форм. Для фахівців в даній області техніки буде очевидно, що лікарські форми можуть включати в якості активного компонента або сполуку, що представлена в даному документі, або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват сполуки, представленої в даному документі.

Для приготування фармацевтичних композицій з сполук, представлених в даному документі, вибір відповідного фармацевтично прийнятної носія може бути або твердим, рідким, або сумішшю обох. Препарати у твердій формі включають порошки, таблетки, пігулки, капсули, облатки, супозиторії та гранули. Твердий носій може являти собою одну або більше речовин, які також можуть діяти як розчинники, ароматизатори, солюбілізатори, змащувальні речовини, суспензуючі агенти, зв'язуючі речовини, консерванти, дезінтегруючі агенти для таблеток або інкапсулюючий матеріал.

У порошках носій являє собою тонко подрібнену тверду речовину, яка знаходиться в суміші з тонко подрібненим активним компонентом.

У таблетках активний компонент змішується з носієм, який має необхідну зв'язуючу здатність у відповідних пропорціях і ущільнюють до бажаної форми і розміру.

Порошки і таблетки можуть містити різні відсоткові кількості активної сполуки. Типова кількість в порошку або таблетці може містити від 0,5 до близько 90 відсотків активної сполуки; однак спеціаліст буде знати, коли необхідні кількості поза цим діапазоном. Відповідними носіями для порошків і таблеток є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао і подібні. Термін "препарат" відноситься до рецептури активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом в якості носія, що забезпечує капсулу, в якій активний компонент, з або без носіїв, оточений носієм, який таким чином пов'язаний з ним. Аналогічно включені облатки і пастилки. Таблетки, порошки, капсули, пігулки, облатки і пастилки можуть бути використані як тверді форми, придатні для перорального введення...

Для приготування супозиторіїв спочатку розплавляють низькоплавкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, і в ньому гомогенно диспергують активний компонент, як при перемішуванні. Потім розплавлену гомогенну суміш виливають у форми із зручним розміром, залишають охолоджуватися і таким чином тверднуть.

Склади, придатні для вагінального введення, можуть бути представлені як песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що містять на додаток до активного інгредієнта такі носії, які відомі в даній області техніки, як відповідні.

Рідкі форми препаратів включають розчини, суспензії та емульсії, наприклад, для водних або водно-пропіленгліколевих розчинів. Наприклад, парентеральні ін'єкційні рідкі препарати можуть бути сформовані у вигляді розчинів у водному розчині поліетиленгліколю. Препарати для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкцій можуть бути сформовані відповідно до відомого рівня техніки з використанням відповідних диспергуючих або змочуючих агентів і суспендуючих агентів. Стерильний препарат для ін'єкцій також може бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачу або розчиннику, наприклад, як розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних транспортних засобів та розчинників можуть бути використані вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні, нелетучі масла зазвичай використовуються в якості розчинника або суспендуючого середовища. Для цієї мети може бути використано будь-яке м'яке фіксоване масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, знаходять застосування при приготуванні ін'єкційних розчинів.

Таким чином, сполуки, представлені в даному документі, можуть бути складені для парентерального введення (тобто, шляхом ін'єкції, наприклад, болюсної ін'єкції або безперервної інфузії) і можуть бути представлені у формі одиначної дози в ампулах, попередньо заповнених шприцах, інфузіях невеликого обсягу або в контейнерах з безліччю доз з доданим консервантом. Фармацевтичні композиції можуть приймати такі форми, як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних носіях, і можуть містити допоміжні речовини, такі як суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергуючі агенти. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку, отриманого асептичним виділенням стерильної твердої речовини або ліофілізацією з розчину, для розчинення у відповідному носії, наприклад стерильна апірогенна вода перед вживанням.

Водні склади, які підходять для перорального застосування, можуть бути приготовлені шляхом розчинення або суспендування активного компонента у воді і додавання відповідних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загусників, за бажанням.

Водні суспензії, придатні для перорального застосування, можуть бути отримані шляхом диспергування тонкодисперсного активного компонента у воді з в'язким матеріалом, таким як природні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза або інші відомі суспендуючі агенти.

Також включені тверді форм препаратів, які призначені для перетворення, незадовго до використання, в рідкі препарати для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Ці препарати можуть містити, крім активного компонента, барвники, ароматизатори, стабілізатори, буфери, штучні і природні підсолоджувачі, диспергатори, загусники, солюбілізуючі агенти тощо.

Для місцевого введення до епідермісу, сполуки, представлені в даному документі, можуть бути складені як мазі, креми або лосьйони, або як трансдермальний пластр.

Мазі і креми можуть, наприклад, бути складені з водною або масляною основою з додаванням відповідних загущуючих і / або гелеутворюючих агентів. Лосьйони можуть бути складені з водної або масляної основи і, як правило, також містять один або більше емульгуючих агентів, стабілізуючих агентів, диспергуючих агентів, суспендуючих агентів, загущувачів або барвників.

Склади, придатні для місцевого введення у рот, включають пастилки, до складу яких входить активний агент у ароматизованій основі, зазвичай сахарозі та камеді або трагаканті; пастилки, до складу яких входить активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин або сахароза і камедь; і ополіскувачі для ротової порожнини, що включають активний інгредієнт у відповідному рідкому носії...

Розчини або суспензії наносять безпосередньо в носову порожнину звичайними способами, наприклад, за допомогою крапельниці, піпетки або спрею. Склади можуть бути надані в одноразовій або багаторазовій формі. В останньому випадку крапельницею або піпеткою, це може бути досягнуто шляхом введення пацієнтом відповідного, заздалегідь визначеного обсягу розчину або суспензії. У разі розпилення це може бути досягнуто, наприклад, за допомогою дозуючого розпилювального насоса.

Введення в дихальні шляхи також може бути досягнуто за допомогою аерозольного препарату, в якому активний інгредієнт забезпечується в упаковці під тиском з відповідним пропелентом. Якщо сполуки, надані в даному документі, або фармацевтичні композиції, що їх

містять, вводять у вигляді аерозолів, наприклад, у вигляді назальних аерозолів або шляхом інгаляції, то це може бути здійснено, наприклад, з використанням розпилювача, небулайзера, небулайзера насоса, інгаляційного апарату, дозованого інгалятора або інгалятора сухого порошку. Фармацевтичні форми для введення сполук, надані в даному документі як аерозоль, можуть бути отримані способами, добре відомими фахівцю в даній області. Для їх отримання, наприклад, розчини або дисперсії сполук, представлені в даному документі, у воді, суміші води / спирту або відповідних сольових розчинах, можуть бути застосовані з використанням звичайних добавок, наприклад, бензилового спирту або інших відповідних консервантів, підсилювачів поглинання для підвищення біодоступності, солюбілізаторів, диспергаторів та інші і, якщо це доцільно, звичайних пропелентів, наприклад, включають двоокис вуглецю, ХФУ, такі як дихлордифлуорометан, трихлорфлуорометан або дихлортетрафлуороетан; і подібні. Аерозоль може також містити поверхнево-активну речовину, таку як лецитин. Дозу лікарського засобу можна контролювати шляхом надання дозованого клапана.

У складах, призначених для введення в дихальні шляхи, включаючи склади для інтраназального введення, сполука зазвичай має невеликий розмір часток, наприклад, близько 10 мікрон або менше. Такий розмір часток може бути отриманий способами, відомими в даній галузі техніки, наприклад, мікронізацією. При бажанні можуть бути використані склади, адаптовані для уповільненого вивільнення активного інгредієнта.

Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути надані у формі сухого порошку, наприклад, порошкової суміші сполуки в підходящій порошковій основі, такий як лактоза, крохмаль, похідні крохмалю, такі як гідроксипропілметилцелюлоза і полівінілпіролідон (PVP). Зручно, щоб порошковий носій утворював гель в порожнині носа. Порошкова композиція може бути представлена у формі одиничної дози, наприклад, в капсулах або картриджах, наприклад, з желатину або блістерних упаковок, з яких порошок можна вводити за допомогою інгалятора.

Фармацевтичні препарати переважно знаходяться в одиничних дозованих формах. У такій формі препарат підрозділяється на одиничні дози, що містять відповідні кількості активного компонента. Стандартна лікарська форма може являти собою упакований препарат, причому упаковка містить окремі кількості препарату, такі як упаковані таблетки, капсули і порошки у флаконах або ампулах. Крім того, стандартна лікарська форма може являти собою капсулу, таблетку, саше або пастилку, або вона може являти собою відповідну кількість будь-якого з них в упакованій формі.

Таблетки або капсули для перорального введення і рідини для внутрішньовенного введення є переважними композиціями.

Сполуки, представлені в даному документі, не обов'язково можуть існувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей, включаючи фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, отримані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Типові кислоти включають, але не обмежуються ними, оцтову, бензенсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етенсульфонову, дихлорооцтову, мурашину, фумарову, глюконову, глутамінову, гіпурову, бромистоводневу, соляну, ізетинову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, метансульфонову, муцинову, азотну, щавлеву, памоеву, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, винну, щавлеву, п-толуолсульфокислоту тощо. Деякі сполуки, представлені в даному документі, які містять функціональну групу карбонової кислоти, можуть необов'язково існувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей, що містять нетоксичні, фармацевтично прийнятні катіони металів і катіони, отримані з органічних основ. Типові метали включають, але не обмежуються ними, алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, цинк тощо. У деяких варіантах фармацевтично прийнятний метал євляє собою натрій. Типові органічні основи включають, але не обмежуються ними, бензатин (N¹, N²-добензилетан-1,2-діамін), хлоропрокаїн (2-(діетиламіно)етил 4-(хлороаміно)бензоат), холін, дітаноламін, етилендіамін, меглумін ((2R, 3R, 4R, 5S)-6-(метиламіно)гексан-1,2,3,4,5-пентаол), прокаїн (2-(діетиламіно)етил-4-амінобензоат) тощо. Деякі фармацевтично прийнятні солі перераховані в Berge, et. al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977).

Кислотно-адитивні солі можуть бути отримані в якості прямих продуктів синтезу сполуки. В альтернативному варіанті вільна основа може бути розчинена у відповідному розчиннику, що містить відповідну кислоту, і сіль може бути виділена шляхом випарювання розчинника чи іншого розділення солі і розчинника. Представлені в даному документі сполуки можуть утворювати сольвати зі стандартними низькомолекулярними розчинниками, використовуючи способи, відомі фахівцям в даній області...

Сполуки, представлені в даному документі, можуть бути перетворені в "проліки". Термін "проліки" відноситься до сполук, які були модифіковані за допомогою певних хімічних груп,

відомих в даній області техніки, і при введенні в індивідуумі ці групи піддаються біотрансформації для отримання вихідної сполуки. Таким чином, проліки можуть розглядатися як сполуки, представлені в даному документі, що містять одну або більше спеціалізованих нетоксичних захисних груп, які використовуються в якості тимчасового засобу для зміни або усунення властивості сполуки. В одному загальному аспекті підхід "пролік" використовується для полегшення перорального всмоктування. Докладне обговорення наведено в T. Higuchi та V. Stella, *Pro-drug as Novel Delivery Systems* Vol. 14 A.C.S. Symposium Series; і в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Деякі варіанти здійснення винаходу включають спосіб отримання фармацевтичної композиції для "комбінованої терапії", що включає змішування щонайменше однієї сполуки за будь-яким з варіантів здійснення винаходу сполуки, розкритих в даному документі, разом щонайменше з одним відомим фармацевтичним агентом і фармацевтично прийнятним носієм.

Відзначено, що коли модулятори бета-3 адренергічних рецепторів використовуються в якості активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях, вони призначені не тільки для людей, а й для ссавців, які не є людьми. Останні досягнення в галузі охорони здоров'я тварин вимагають розгляду питання про використання активних агентів, таких як модулятори бета-3 адренергічних рецепторів, для лікування захворювань або розладів, пов'язаних з бета-3 адренергічними рецепторами, у тварин-компаньйонів (наприклад, кішок, собак і т. д.) і тварин домашньої худоби (наприклад, коней, корів і т. д.). Фахівцям в даній області техніки легко зрозуміти, наскільки корисні такі сполуки в таких сферах...

Інші застосування розкритих рецепторів і способів стануть очевидними для фахівців в даній області на основі, крім усього іншого, огляду цього розкриття.

Як буде зрозуміло, стадії способів даного винаходу не повинні виконуватися якесь конкретне число раз або в будь-якій конкретній послідовності. Додаткові цілі, переваги і нові ознаки даного винаходу стануть очевидними для фахівців в даній області техніки при розгляді наступних його прикладів, які призначені для ілюстрації і не призначені для обмеження...

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Синтези сполук даного винаходу.

Розкриті в даному документі сполуки та їх синтези додатково ілюструються наступними прикладами. Додаткові проілюстровані синтези для сполук по даному винаходу показані на Фігурах 1-24, де символи мають ті ж визначення, що використовуються у всьому даному розкритті. Наступні приклади наведені для додаткового визначення винаходу, однак, не обмежують винахід особливостями даних прикладів. Описані тут сполуки, вище і нижче, називаються згідно з версією AutoNom 2.2, CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7 або ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076. У деяких випадках використовуються загальні назви, і зрозуміло, що ці загальні назви будуть визнані фахівцями в даній галузі техніки.

Хімія: Спектри протонного ядерного магнітного резонансу (^1H NMR) реєстрували на Bruker Avance III-400, оснащеному зондом BBFO з діаметром 5 мм. Хімічні зсуви наведені в частинах на мільйон (ppm) з залишковим сигналом розчинника, що використовується як еталон. Скорочення ЯМР використовуються наступним чином: s = синглет, d = дублет, dd = дублет дублетів, ddd = дублет дублетів дублетів, dddd = дублет дублету дублетів, dt = дублет триплетів, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, bs = широкий синглет, sxt = секстет. Мікрохвильове опромінення проводили за допомогою InitiatorTM (Biotage®). Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на силікагелі 60 F₂₅₄ (Мерк), підготовчу тонкошарову хроматографію (prep TLC) проводили на пластинках PK6F 60×1 мм (Whatman) і колоночну хроматографію проводили на силікагелі для колонок з використанням Kieselgel 60, 0.063-0.200 мм (Мерк). Випарювання проводили при зниженому тиску на роторному випарнику Büchi. Celite® 545 використовувався для фільтрації паладія...

РХМС специфікація: ВЕРХ- Agilent 1200; насоси: G1312A; DAD:G1315B; автоматичний пробоотбірник: G1367B; Масспектрометр-Agilent G1956A; джерело іонізації: ESI; Потік осушуючого газу: 10 л/хв; Тиск розпилювача: 40 фунтів на квадратний дюйм; Температура осушуючого газу: 350 °C; Капілярна напруга: 2500 V) Програмне забезпечення: Agilent Chemstation Rev.B.04.03.

Приклад 1.1: Отримання бензил-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

Стадія А: Отримання бензил-4-алліл-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату.

До суміші бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (51 г, 218,6 ммоль) в ТГФ (36,44 мл) додавали 3-бромпроп-1-ен (54,72 мл, 655,92 ммоль) і насичений водний розчин NH₄Cl (114 мл, 218,6 ммоль). Потім додавали порційно цинковий пил (31,59 г, 483,1 ммоль), і підтримували

внутрішню температуру реакції нижче 40° С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Після завершення реакції її гасили H₂SO₄ (10 %, 225 мл). Реакційну суміш фільтрували через прокладку з целіту® і промивали MTBE (1 л). Водний шар екстрагували MTBE (2х) і EtOAc (1х). Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (62,39 г, вихід 104 %). Цей матеріал використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=276.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.55-1.63 (м, 5H), 2.24 (д, J=7.33 Hz, 2H), 3.25 (шс, 2H), 3.93 (шс, 2H), 5.14 (с, 2H), 5.21 (тд, J=9.54, 1.89 Hz, 1H), 5.79-5.93 (м, 1H), 7.33 (дд, J=5.18, 3.41 Hz, 1H), 7.35-7.40 (м, 4H).

Стадія В: Отримання бензил 4-(2,3-дигідроксипропіл)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату.

Суміш K₃Fe (CN)₆ (62,64 г, 190,3 ммоль), K₂CO₃ (26,29 г, 190,3 ммоль), хінуклідину (0,25 г, 2,25 ммоль), K₂OsO₂(OH)₄ (0,20 г, 0,53 ммоль) розчиняли в H₂O (354,0 мл), а потім 20 хвилин перемішували при кімнатній температурі. (Примітка: Не всі солі, розчинилися у воді). Готували розчин бензил-4-алліл-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилата (14,72 г, 53,44 ммоль) в трет-БуОН (354 мкл), потім додавали до водного сольового розчину через крапельну воронку, порціями при кімнатній температурі. (Примітка: Всі солі увійшли до розчину при додаванні розчину бензил-4-алліл-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилата). Потім додавали метансульфонамід (5,08 г, 53,44 ммоль). Реакційна суміш змінювала забарвлення з рудувато-червоного кольору на зелений і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакцію гасять за допомогою Na₂SO₃ (51,5 г). Органічний шар відокремлювали і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і екстрагували водою і розсоллом, потім сушили над MgSO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (19 г, 115 % вихід) у вигляді масла, яке використовували в наступній стадії без додаткового очищення... РХМС m/z=310.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.47 (дд, J=14.65, 2.27 Hz, 1H), 1.57 (с, 2H), 1.72 (дд, J=14.65, 11.12 Hz, 1H), 1.81 (д, J=12.63 Hz, 1H), 1.88 (т J=5.43 Hz, 1H), 3.12 (с, 2H), 3.16-3.23 (м, 1H), 3.25-3.37 (м, 1H), 3.48 (ддд, J=10.86, 6.95, 5.68 Hz, 1H), 3.65 (ддд, J=10.80, 4.61, 3.54 Hz, 1H), 3.92 (шс, 2H), 4.14 (шс, 1H), 4.68 (шс, 1H), 5.14 (с, 2H), 7.29-7.40 (м, 5H).

Стадія С: Отримання бензил 3-гідрокси-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину бензил 4-(2,3-дигідроксипропіл)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (17,80 г, 57,55 ммоль) в CH₂Cl₂ (16 мл) і піридині (8,90 мл) в атмосфері нітрогену додавали N, N-диметилпіридин-4-амін (1,41 г, 11,51 ммоль) і 4-метилбензен-1-сульфонілхлорид (12,07 г, 63,30 ммоль) при 0° С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції її гасили водою і екстрагували ДХМ (5х). Об'єднані органічні шари промивали водним розчином 1М HCl, водою і розсоллом, потім сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку (12,5 г, вихід 75 %) у вигляді жовтого масла... РХМС m/z=292.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.53-1.60 (м, 2H), 1.63-1.72 (м, 1H), 1.79 (ддд, J=13.52, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 1.82-1.89 (м, 1H), 1.98 (дд, J=13.52, 6.44 Hz, 1H), 3.41 (шс, 2H), 3.67 (дд, J=12.51, 6.44 Hz, 2H), 3.74 (ддд, J=9.60, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 3.90 (дд, J=9.60, 4.55 Hz, 1H), 4.39-4.48 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 7.26-7.39 (м, 5H).

Стадія D: Отримання бензил 3-азидо-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

Бензил 3-гідрокси-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (10 г, 34,31 ммоль) розчиняли в піридині (22 мл) під нітрогеном, потім охолоджували до 0° С. Додавали метансульфонілхлорид (8,76 мл, 113,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. (Примітка: Відбулося осадження). Після завершення реакції її розбавляли EtOAc, потім промивали H₂O (40 мл), HCl (1N, 30 мл) і сольовим розчином (30 мл). Водні шари знову екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, отримуючи бензил 3-((метилсульфоніл)окси)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат у вигляді коричневого масла, який використовували в наступній стадії без додаткового очищення... РХМС m/z=370.0 [M+H]⁺.

Бензил 3-((метилсульфоніл)окси)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат з попередньої стадії розчиняли в ДМФА (30 мл) під нітрогеном. Додавали азид натрію (5,13 г, 78,91 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50° С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою і сольовим розчином. Водний шар знову екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (10,02 г, 92 % вихід). РХМС m/z=317.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.56-1.70 (м, 3H), 1.78-1.85 (м, 1H), 1.85-1.91 (м, 1H), 2.03 (дд, J=13.64, 7.07 Hz, 1H), 3.29-3.41 (м, 2H), 3.72-3.83 (м, 2H), 3.85 (ддд, J=9.98, 3.16, 1.01 Hz, 1H), 3.94-4.00 (м, 1H), 4.15-4.21 (м, 1H), 5.14 (с, 2H), 7.29-7.40 (м, 5H).

Стадія Е: Отримання бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину бензил 3-азидо-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (13,11 г, 41,43 ммоль) в ТГФ (220 мл) додавали оцтову кислоту (16,59 мл, 290,0 ммоль) і цинковий пил (10,84 г, 165,7 ммоль). Реакцію нагрівали при 70° С протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш нейтралізували NaHCO₃ до pH 7. Суміш пропускали через шар Celite® і промивали EtOAc і ІПС/ ДХМ (30 %). Водний шар знову екстрагували EtOAc (3х). (Примітка: Продукт все ще залишався у водному шарі, який потім був знову екстрагований ІПС/ ДХМ (30 %). Комбіновані екстракти сушили над MgSO₄ і концентрували, отримуючи бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як тверду речовину білого кольору, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=291.2 [M+H]⁺).

Бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат з попередньої стадії розчиняли в CH₂Cl₂ (220 мл), а потім додавали DIEA (14,43 мл, 82,86 ммоль) і (BOC)₂O (13,56 г, 62,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції розчинник видалили, а потім очистили флеш-хроматографією, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11,55 г, вихід 71 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС m/z=391.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.44 (с, 9H), 1.50-1.54 (м, 1H), 1.58-1.74 (м, 4H), 2.12 (дд, J=13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.32-3.43 (м, 2H), 3.63 (дд, J=9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.67-3.79 (м, 2H), 3.99 (дд, J=8.97, 6.19 Hz, 1H), 4.21-4.43 (м, 1H), 4.67-4.70 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 7.28-7.39 (м, 5H).

Стадія F: Хіральна ВЕРХ для розділення енантіомерів бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилата.

Рацемічний бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (11,55 г, 29,58 ммоль) був розділений на два енантіомери за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ на нормальній фазі за наступних умов:

Колонка: Chiralcel OD, ID 5 см x 50 см, розмір частинок 20 мкм

Елюент: EtOH / Hex (10 %) з TEA (0,1 %)

Ін'єкція: 800 мг/6 мл на ін'єкцію

Градiєнт: ізократичний

Швидкість потоку: 60 мл/хв

Детектор: 250 нм

Час утримання: 1-й енантіомер 28,98 хв, 2-й енантіомер 39,38

1-й енантіомер (28,98 хв на Chiralcel OD колонке) і 2-й енантіомер (39,38 хв на Chiralcel OD колонке) перевіряли аналітичною нормально-фазною препаративною хіральною ВЕРХ за наступних:

Колонка: ChiralPak IC, 250×20 мм ID, розмір частинок 5 мкм

Елюент: EtOH / Hex (10 %) з TEA (0,1 %))

Ін'єкція: 2мг/мл на ін'єкцію

Градiєнт: ізократичний

Швидкість потоку: 1 мл/хв

Детектор: 250 нм

Час утримання 1-го енантіомера (28,97 хв на Chiralcel OD) &% ee: 31,13 хв; 100 % ee.

Час утримання 2-го енантіомера (39,382 хв на Chiralcel OD) &% ee: 28,14 хв; 100 % ee.

(S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (1-й енантіомер, 5,14 г, вихід 45 %, 100 % е.е). ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.43 (с, 9H), 1.49-1.59 (м, 1H), 1.59-1.75 (м, 4H), 2.10 (дд, J=13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.33-3.46 (м, 2H), 3.58 (дд, J=9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (м, 2H), 3.99 (дд, J=9.09, 6.32 Hz, 1H), 4.11-4.20 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 6.86 (шс., 1H), 7.26-7.39 (м, 5H).

(R)- бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (2-й енантіомер, 4,86 г, 42 % вихід, 100 % ee): ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.43 (с, 9H), 1.50-1.58 (м, 1H), 1.60-1.75 (м, 4H), 2.10 (дд, J=13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.33-3.46 (м, 2H), 3.58 (дд, J=9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (м, 2H), 3.99 (дд, J=9.09, 6.32 Hz, 1H), 4.10-4.20 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 6.86 (шс., 1H), 7.24-7.40 (м, 5H).

Сtereохімія була з'ясована з використанням Mosher amide, як показано в Прикладі 1.2 і Прикладі 1.3, відповідно.

Приклад 1.2: Отримання (S)-3,3,3-Трифлуор-2-метокси-N-((S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)-2-фенілпропанаміду та (R)-3,3,3-Трифлуор-2-метокси-N-((S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)-2-фенілпропанаміду.

Стадія А: Отримання одного Енантіомера трет-Бутил (8-(Нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамата(з 1-го енантіомера).

Перший енантіомер бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (1,13 г, 2,89 ммоль) з хіральної ВЕРХ у Прикладі 1.1 розчиняли в MeOH (10 мл). Застосовували паладійум/С (30,72 мг, 0,289 ммоль) і балон H₂. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі при кімнатній температурі. Наступного дня балон H₂ був видалений. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту®, промивають EtOAc і MeOH і концентрують, отримуючи енантіомер трет-бутил-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамата (0,64 г, 86 % вихід) у вигляді безбарвної гуми, який використовували в наступній стадії без додаткового очищення РХМС m/z=257.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.37 (с, 9H), 1.39-1.42 (м, 2H), 1.46-1.59 (м, 4H), 1.95 (дд, J=12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.70-2.82 (м, 2H), 3.17 (д, J=2.78 Hz, 1H), 3.40 (дд, J=8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.84 (т, J=8.00 Hz, 1H), 3.93-4.10 (м, 1H), 6.99 (д, J=5.56 Hz, 1H).

Отриманий вище енантіомер трет-бутил-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамата (0.64 г, 2.49 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (12 мл). Додавали DIEA (1,00 мл, 5,77 ммоль), потім отриману суміш охолоджували на крижаній бані. До охолодженого розчину додавали нафтален-2-сульфонілхлорид (0,92 г, 4,04 ммоль). Реакцію підігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (1,12 г, вихід 87 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС m/z=447.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.34 (с, 9H), 1.52 (дд, J=13.01, 6.44 Hz, 1H), 1.57-1.63 (м, 2H), 1.65-1.73 (м, 2H), 1.89 (дд, J=12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.62-2.70 (м, 2H), 3.27-3.35 (м, 3H), 3.70 (дд, J=8.97, 6.44 Hz, 1H), 3.87-3.99 (м, 1H), 6.93-7.01 (м, 1H), 7.66-7.78 (м, 3H), 8.08 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.17 (д, J=8.84 Hz, 1H), 8.21 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.42 (д, J=1.52 Hz, 1H).

Стадія В: Отримання одного енантіомеру 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміна.

До розчину трет-бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамата (1,12 г, 2,50 ммоль), отриманого на Стадії А вище в CH₂Cl₂ (20 мл) при кімнатній температурі додавали 4N HCl (у діоксані, 6,25 мл, 25,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Після завершення реакції її концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,19 г, 125 % вихід) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=347.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.52-1.72 (м, 3H), 1.73-1.90 (м, 2H), 2.06 (дд, J=13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.53-2.70 (м, 2H), 3.33-3.44 (м, 2H), 3.58 (дд, J=9.60, 4.29 Hz, 1H), 3.69-3.82 (м, 2H), 7.64-7.83 (м, 3H), 8.09 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.13-8.27 (м, 2H), 8.44 (д, J=1.52 Hz, 1H).

Стадія С: Отримання (S)-3,3,3-Трифлуор-2-метокси-N-((S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)-2-фенілпропанаміду.

До розчину отриманого вище 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміну (10 мг, 26,12 мкмоль) і DIEA (7,54 мкл, 43,30 мкмоль) в ТГФ (1 мл) додавали (R)-3,3,3-трифлуор-2-метокси-2-фенілпропанолхлорид (7,92 мг, 31,34 мкмоль), потім перемішували протягом 1,5 год. Реакцію гасять водою, потім екстрагують ДХМ. Водний шар знову екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної флеш хроматографії з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, 82 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була встановлена за допомогою ЯМР. РХМС m/z=563.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.53-1.64 (м, 3H), 1.67-1.76 (м, 2H), 2.07 (дд, J=13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.79 (кд, J=5.68, 3.41 Hz, 2H), 3.39 (т, J=1.52 Hz, 3H), 3.49 (тд, J=11.62, 8.59 Hz, 2H), 3.59 (дд, J=9.73, 3.41 Hz, 1H), 3.89 (дд, J=9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.42-4.51 (м, 1H), 6.81 (д J=7.33 Hz, 1H), 7.36-7.43 (м, 3H), 7.46 (д, J=2.27 Hz, 2H), 7.64 (кд, J=7.71, 7.45 Hz, 2H), 7.75 (дд, J=8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.98 (д, J=8.34 Hz, 2H), 8.33 (д, J=1.26 Hz, 1H).

Стадія D: Отримання (R) -3,3,3-Трифлуор-2-метокси-N-((S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)-2-фенілпропанаміду.

До розчину отриманого вище 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміну (10 мг, 26,12 мкмоль) і DIEA (6,82 мкл, 39,17 мкмоль) в ТГФ (1 мл) додавали (S)-3,3,3-трифлуор-2-метокси-2-фенілпропанолхлорид (7,92 мг, 31,34 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Гасили водою, потім екстрагували ДХМ. Водний шар знову екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної флеш хроматографії з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, 82 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була встановлена за допомогою ЯМР. РХМС m/z=563.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.64-1.80 (м, 4H), 1.82-1.92 (м, 1H), 2.13 (дд, J=13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.78-2.90 (м, 2H), 3.33 (д, J=1.26 Hz, 3H), 3.47-3.60 (м, 3H), 3.88 (дд,

J=9.85, 5.56 Hz, 1H), 4.48 (дк, J=5.24, 3.81 Hz, 1H), 6.98 (д, J=7.33 Hz, 1H), 7.39 (д, J=2.78 Hz, 3H), 7.42-7.48 (м, 2H), 7.64 (кд, J=7.71, 7.45 Hz, 2H), 7.76 (дд, J=8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (д, J=8.08 Hz, 1H), 7.98 (д J=8.34 Hz, 2H), 8.34 (д, J=1.26 Hz, 1H).

5 Приклад 1.3: Отримання (S)-3,3,3-Трифлуор-2-метокси-N-((R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)-2-фенілпропанаміду та (R)-3,3,3-Трифлуор-2-метокси-N-((R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)-2-фенілпропанаміду.

Стадія А: Отримання одного енантіомера трет-бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат (з 2^{го} енантіомера).

10 2-й Енантіомер бензил-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (1,14 г, 2,92 ммоль) з хіральної ВЕРХ у Прикладі 1.1 розчиняли в MeOH (10 мл). До отриманого розчину застосовували паладій/С (31,07 мг, 0,29 ммоль) і балон H₂. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Наступного дня балон H₂ був видалений. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіта®, промивали EtOAc і MeOH і концентрували з отриманням енантіомера трет-бутил 1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамату (Пік 2, 735 мг, 98 % вихід) у вигляді безбарвної гуми, який використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=257.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.34-1.45 (м, 11H), 1.52 (дд, J=6.69, 3.41 Hz, 4H), 1.96 (дд, J=12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.51-2.59 (м, 2H), 2.71-2.84 (м, 2H), 3.41 (дд, J=8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.83 (дд, J=8.59, 6.82 Hz, 1H), 3.91-4.07 (м, 1H), 6.99 (шс, 1H).

20 Отриманий вище енантіомер трет-бутил 1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамату повторно розчиняли в CH₂Cl₂ (12 мл) після додавання DIEA (1,02 м, 5,84 ммоль). Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані, після чого додавали нафтален-2-сульфонілхлорид (0,93 г, 4,09 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,07 г, вихід 82 %) у вигляді білої твердої речовини... РХМС m/z=447.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.34 (с, 9H), 1.52 (дд, J=12.88, 6.32 Hz, 1H), 1.56-1.62 (м, 2H), 1.65-1.72 (м, 2H), 1.89 (дд, J=12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.60-2.71 (м, 2H), 3.27-3.35 (м, 3H), 3.70 (дд, J=8.72, 6.44 Hz, 1H), 3.88-3.99 (м, 1H), 6.93-7.02 (м, 1H), 7.67-7.78 (м, 3H), 8.08 (д, J=8.34 Hz, 1H), 8.17 (д, J=8.84 Hz, 1H), 8.21 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.42 (д, J=1.26 Hz, 1H).

30 Стадія В: Отримання одного енантіомеру 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміна.

До розчину трет-бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамата (1,07 г, 2,39 ммоль), отриманого на Стадії А вище, в ДХМ при кімнатній температурі додали HCl (4 N в діоксані, 5,97 мл, 23,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Після завершення реакції її концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (934 мг, вихід 102 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=347.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.53-1.72 (м, 3H), 1.80 (д, J=3.79 Hz, 2H), 2.01-2.12 (м, 1H), 2.54-2.73 (м, 6H), 3.39 (д, J=15.41 Hz, 3H), 3.57 (д, J=5.05 Hz, 1H), 3.76 (д, J=8.84 Hz, 2H), 7.66-7.80 (м, 3H), 8.09 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.17 (д, J=8.84 Hz, 1H), 8.21 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.44 (с, 1H).

Стадія С: Отримання (S)-3,3,3-трифлуор-2-метокси-N-((R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)-2-фенілпропанаміда.

45 До розчину отриманого вище 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміна (10 мг, 26.12 мкмоль) і DIEA (7.54 мкл, 43.30 мкмоль) в ТГФ (1 мл) додавали (R)-3,3,3-трифлуор-2-метокси-2-фенілпропанойлхлорид (7,92 мг, 31,34 мкмоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Потім реакцію гасять водою і екстрагують ДХМ. Водний шар знову екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, 75 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була встановлена за допомогою ЯМР. РХМС. m/z=563.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.65-1.80 (м, 4H), 1.82-1.92 (м, 1H), 2.13 (дд, J=13.64, 7.58 Hz, 1H), 2.79-2.89 (м, 2H), 3.33 (д, J=1.52 Hz, 3H), 3.48-3.60 (м, 3H), 3.88 (дд, J=9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.43-4.53 (м, 1H), 6.98 (д, J=7.33 Hz, 1H), 7.37-7.41 (м, 3H), 7.43-7.47 (м, 2H), 7.60-7.69 (м, 2H), 7.76 (дд, J=8.72, 1.89 Hz, 1H), 7.93 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.98 (д, J=8.34 Hz, 2H), 8.34 (д, J=1.26 Hz, 1H).

Стадія D: Отримання (R)-3,3,3-трифлуор-2-метокси-N-((R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)-2-фенілпропанаміду.

60 До розчину отриманого вище 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміна (10 мг, 26.12 мкмоль) і DIEA (7.54 мкл, 43.30 мкмоль) в ТГФ (1 мл) додавали (S)-3,3,3-

трифлуор-2-метокси-2-фенілпропаноїлхлорид (7,92 мг, 31,34 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Потім гасили водою і екстрагували ДХМ. Водний шар знову екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, 82 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була встановлена за допомогою ЯМР. РХМС $m/z=563.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ м.ч. 1.54-1.66 (м, 2H), 1.67-1.79 (м, 3H), 2.06 (дд, $J=13.52, 7.45$ Hz, 1H), 2.73-2.85 (м, 2H), 3.39 (д, $J=1.52$ Hz, 3H), 3.44-3.55 (м, 2H), 3.59 (дд, $J=9.60, 3.54$ Hz, 1H), 3.89 (дд, $J=9.73, 5.43$ Hz, 1H), 4.41-4.52 (м, 1H), 6.81 (д, $J=7.33$ Hz, 1H), 7.37-7.44 (м, 3H), 7.45-7.53 (м, 2H), 7.60-7.71 (м, 2H), 7.75 (дд, $J=8.59, 1.77$ Hz, 1H), 7.93 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.97 (д, $J=8.34$ Hz, 2H), 8.33 (с, 1H).

Приклад 1.4: Отримання (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

Стадія А: Отримання бензил-4-алліл-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату.

До охолодженої льодом суміші бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (900,00 г, 3,86 моль), 3-бромопроп-1-ена (1,17 кг, 9,65 мол) і NH_4Cl (3,30 л) в ТГФ (750,00 мл) додавали Zn (630,74 г, 9,65 моль) порційно при $5-10^\circ\text{C}$. Після додавання суміш витримували при 30°C протягом 3 год. Після того, як бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат був використаний, суміш фільтрували. Фільтрат екстрагували етилацетатом (2 л x 3). Об'єднаний органічний шар промивали розсолем (1 л x 2), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,02 кг, неочищена речовина) у вигляді жовтого масла, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ м.ч. 1.45-1.75 (м, 4 H), 2.22 (д, $J=4.0$ Hz, 2 H), 3.23 (шс, 1 H), 3.92 (шс, 2 H), 5.05-5.25 (м, 4 H), 5.75-5.95 (м, 1 H), 7.25-7.45 (м, 5 H).

Стадія В: Отримання бензил 4-(2,3-дигідроксипропіл)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату.

До розчину бензил-4-алліл-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (1,16 кг, 4,21 мол) в ТГФ (2,20 л), ацетоні (2,20 л) і H_2O (2,20 л) додавали $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7,76 г, 21,05 ммол) і NMO (1,04 кг, 8,84 мол, 933,08 мл). Потім реакцію перемішували при 30°C протягом 12 год. Суміш розбавляли насиченим водним розчином Na_2SO_3 (5 л) і екстрагували етилацетатом (2 л x 2). Об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином (2 л), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини без додаткового очищення (1,10 кг, вихід 83,14 %). ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1.40-1.60 (м, 6H), 3.00-3.30 (м, 4H), 3.65-3.86 (м, 3H), 4.52-4.62 (м, 2H), 4.67-4.74 (м, 1H), 5.06 (с, 2H), 7.28-7.42 (м, 5H).

Стадія С: Отримання бензил 3-((метилсульфоніл)окси)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину бензил 4-(2,3-дигідроксипропіл)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (1,34 кг, 4,33 моль), DMAP (158,75 г, 1,30 моль) і піридину (1,03 кг, 12,99 моль, 1,05 л) у ДХМ (5,36 л) додавали MsCl (1,13 кг, 9,86 моль, 763,51 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 годин. Потім реакційну суміш нагрівали і перемішували при 40°C протягом 12 год. Потім до суміші додавали додатковий MsCl (319,00 г, 2,78 моль, 215,54 мл) при 25°C і отриману суміш перемішували при 40°C протягом 24 год. Суміш розбавляли ДХМ (5 л), промивали послідовно 1 N HCl (4 л) і розсолем (4 л). Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,55 кг) у вигляді коричневого масла, яку використовували безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1.38-1.75 (м, 6H), 1.96-2.20 (м, 2H), 3.12-3.41 (м, 5H), 3.50-3.67 (м, 2H), 3.94-3.95 (м, 2H), 5.06 (с, 2H), 5.29 (с, 1H), 7.25-7.44 (м, 5H).

Стадія D: Отримання бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину бензил 3-((метилсульфоніл)окси)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (300,00 г, 812,06 ммоль) в ДМФА (1,50 л) додавали NaN_3 (61,00 г, 938,32 ммоль, 32,97 мл) у H_2O (150,00 мл) і отриману суміш перемішують при 70°C протягом 16 год. PPh_3 (425,99 г, 1,62 моль, 2,00 екв.) додавали порціями при 70°C (Увага: утворюється газ). Суміш перемішували при 70°C протягом ще 2 годин. Після охолодження до 15°C додавали воду (6 л) і суміш підлюговували до $\text{pH}=10$ за допомогою Na_2CO_3 . Суміш екстрагували етилацетатом (3 л x 3), а комбіновані органічні шари промивали 1 N HCl (3 л x 3). Об'єднану водну фазу підлюговували до $\text{pH}=10$ за допомогою NaOH , екстрагували етилацетатом (3 л x 3). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем (3 л), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (153,00 г, вихід 58,4 %). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ м.ч. 1.37 (с, 1H), 1.42-1.85 (м, 5H), 2.05 (дд, $J=12.8$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.25-3.45 (м, 2H), 3.45-3.56 (м, 1H), 3.57-3.80 (м, 3H), 3.93 (дд, $J=6.4$ Hz, 5.7 Hz, 1H), 5.11 (с, 2H), 7.24-7.42 (м, 5H).

Стадія Е: Отримання (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (126 г, 434 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (2,5 л) додавали ді-п-толуоїл-D-винну кислоту (37 г, 95,5 ммоль, 0,44 екв.) і суміш нагрівали до 78° С. Після перемішування при цій температурі протягом 5 год. суміш повільно охолоджували до 25° С і перемішували при цій температурі протягом 1 години. Білу тверду речовину збирали фільтруванням і тверду речовину промивали MeOH (500 мл). Осад на фільтрі додавали до водного розчину NaHCO₃ (500 мл) і екстрагували ДХМ (1 л×2). Об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (54 г), яку аналізували за допомогою суперкритичної рідинної хроматографії (SFC) (AD-3S_4_25_3ML; Колонка: Chiralpak AD-3 100×4.6мм I.D., 3 мкм; Мобільна фаза: 25 % ізопропанол (0,05 % DEA) у CO₂; Швидкість потоку: 3 мл/хв; Довжина хвилі: 220нм) мати її значення 93 %. Вищевказаний матеріал (42 г, 145 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли за допомогою MeOH (800 мл) з наступним додаванням ді-п-толуоїл-D-винної кислоти (27 г, 69 ммоль, 0,96 екв.). Суміш нагрівали до 78° С. Після перемішування при цій температурі протягом 5 год. суміш повільно охолоджували до 25° С і перемішували при цій температурі протягом 1 години. Білу тверду речовину збирали фільтруванням, промивали EtOH (500 мл). Кек додавали до водного розчину NaHCO₃ (500 мл) і екстрагували ДХМ (1 л×2). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (36 г, 97,5 % її) у вигляді безбарвного олії...

Стадія F: Отримання (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (36 г, 124 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (600 мл) додавали TEA (25 г), 248 ммоль, 2,0 екв.) і Boc₂O (30 г, 136 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 20° С протягом 6 годин. Суміш промивали холодним водним розчином HCl (1N, 200 мл) і розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з петролейним ефіром з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (44 г, 91 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. PXMC m/z=335.1 (M-тBu+H); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (с, 9H), 1.44-1.64 (м, 5H), 1.95-2.05 (м, 1H), 3.39-3.36 (м, 2H), 3.53-3.55 (м, 3H), 3.89 (т, J=6.4 Hz, 1H), 4.01-4.10 (м, 1H), 5.06 (с, 2H), 7.10 (д, J=6.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (м, 5H).

SFC аналіз: (AD-3S_5_40_3ML; Колонка: Chiralpak AD-3 100×4.6мм I.D., 3 мкм; Мобільна фаза: 40 % етанол (0.05 % DEA) у CO₂; Швидкість потоку: 3 мл/хв; Довжина хвилі: 220нм) 100 % її.

Приклад 1.5: Отримання (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

Стадія А: Отримання (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (97 г, 0,334 моль, 1,0 екв.) в MeOH (2,5 л) додавали ді-п-толуоїл-L-винну кислоту (40 г, 104 ммоль, 0,62 екв.) і суміш нагрівали до 78° С. Після перемішування при цій температурі протягом 5 год. суміш повільно охолоджували до 25° С і перемішували при цій температурі протягом 1 години. Білу тверду речовину збирали фільтруванням і тверду речовину промивали MeOH (250 мл). Осад на фільтрі додавали до водного розчину NaHCO₃ (300 мл) і екстрагували ДХМ (500 мл х 2). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням осаду (45 г), який аналізували за допомогою SFC (AD-3S_4_25_3 ML; Колонка: Chiralpak AD-3 100×4.6мм ID, 3 мкм; Мобільна фаза: 25 % ізопропанол (0,05 % DEA) у CO₂; Швидкість потоку: 3 мл/хв, довжина хвилі: 220 нм) щоб мати її значення 95 %. Вищевказаний матеріал (45 г, 150 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли за допомогою MeOH (1,2 л) з наступним додаванням ді-п-толуоїл-L-винної кислоти (28 г, 72 ммоль, 0,96 екв.) і суміш нагрівали до 78° С. Після перемішування при цій температурі протягом 5 год. суміш повільно охолоджували до 25° С і перемішували при цій температурі протягом 1 години. Білу тверду речовину збирали фільтруванням, промивали EtOH (500 мл). Кек додавали до водного розчину NaHCO₃ (300 мл) і екстрагували ДХМ (500 мл х 2). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (40 г, 97,5 % її) у вигляді безбарвної олії.

Стадія В: Отримання (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (40 г, 138 ммоль, 1,0 екв.) у ДХМ (600 мл) додавали TEA (28 г, 276 ммоль, 2,0 екв.) і Boc₂O (33 г, 152 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 20° С протягом 6 годин. Суміш промивали холодним

водним розчином HCl. (1 N, 200 мл) і сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Залишок розтирали з петролейним ефіром з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (51 г, 131 ммоль, 95 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. PXMC m/z=335.1 (M-tBu+H); ¹H ЯМР (400 MHz DMSO-d₆) δ 1.38 (с, 9H), 1.48-1.62 (м, 5H), 1.96-2.07 (м, 1H), 3.19-3.36 (м, 2H), 3.53-3.43 (м, 3H), 3.89 (т, J=6.4 Hz, 1H), 4.04-4.11 (м, 1H), 5.06 (с, 2H), 7.10-7.09 (д, J=6.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (м, 5H).

SFC аналіз: (AD-3S_5_40_3ML; Колонка: Chiralpak AD-3 100×4.6мм I.D., 3 мкм; Мобільна фаза: 40 % етанол (0.05 % DEA) в CO₂; Швидкість потоку: 3 мл/хв; Довжина хвилі: 220нм) 100 % ee.

Приклад 1.6: Отримання (S)-2-((3-((циклопропілметил)сульфоніл)фенокси)метил)оксирана (Метод BB1).

Стадія А: Приготування 3-метоксибензенсульфіната натрію (Метод BB1A).

До розчину сульфиту натрію (3,56 г, 28,26 ммоль) і карбонату натрію (3 г, 28,26 ммоль) у H₂O (18,84 мл) додавали 3-метоксибензен-1-сульфонілхлорид (2 мл, 14,13 ммоль) і EtOH (9,42 мл). Реакцію нагрівали при 60° С протягом 3 год. Суміш концентрували і піддавали азеотропній перегонці з толуолом (2х), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. PXMC m/z=170.8 [M-H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 3.75 (с, 3H), 6.77 (д, J=1.01 Hz, 1H), 6.99-7.06 (м, 2H), 7.20 (т, J=7.71 Hz, 1H).

Стадія В: Отримання 1-((циклопропілметил)сульфоніл)-3-метоксибензену (Метод BB1B).

До розчину 3-метоксибензенлсульфіната (300 мг, 1,55 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) додавали (бромометил)циклопропан (0,63 г, 1,55 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при мікрохвильовому опроміненні протягом 1,5 год. при 120° С. Потім суміш фільтрували через прокладку з целіту®, промивали EtOAc і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (289 мг, 83 % вихід). PXMC m/z=227.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 0.17 (к, J=5.31 Hz, 2H), 0.59 (тд, J=7.20, 5.05 Hz, 2H), 1.02 (тт, J=8.08, 4.80 Hz, 1H), 3.03 (д, J=7.07 Hz, 2H), 3.88 (с, 3H), 7.18 (ddd, J=8.15, 2.59, 1.14 Hz, 1H), 7.44-7.50 (м, 2H), 7.53 (дтт, J=8.00, 1.39 Hz, 1H).

Стадія С: Отримання 3-((циклопропілметил)сульфоніл)фенолу (Метод BB1C).

До розчину 1-((циклопропілметил)сульфоніл)-3-метоксибензену (290 мг, 1,28 ммоль) у ДХМ (6,4 мл) при -20° С в атмосфері нітрогену, додавали по краплях трибромід бору (176 мкл, 2,56 ммоль) у ДХМ (2,6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції її охолоджували до -20° С, потім гасили MeOH і нейтралізували 7N NH₃ в MeOH. Отриману суміш фільтрували через прокладку з целіта® для видалення солі NH₄Br; органічний шар промивали водою і розсоллом, потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (229 мг, 72 % вихід). PXMC m/z=212.8 [M]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 0.12-0.24 (м, 2H), 0.52-0.65 (м, 2H), 0.95-1.07 (м, 1H), 3.05 (д, J=7.33 Hz, 2H), 6.12 (с, 1H), 7.15 (ddd, J=7.83, 2.40, 1.39 Hz, 1H), 7.44 (т, J=8.08 Hz, 1H), 7.47-7.52 (м, 2H).

Стадія D: Отримання (S)-2-((3-((циклопропілметил)сульфоніл)фенокси)метил)оксирана. (Спосіб BB1D).

У 5 мл мікрохвильовий флакон додавали 3-((циклопропілметил)сульфоніл)фенол (100 мг, 0,47 ммоль), карбонат калію (195 мг, 1,41 ммоль) і ацетон (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 10 хв, потім додавали (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (122 мг, 0,47 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70° С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через прокладку з целіту, промивали EtOAc і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (121 мг, 87 % вихід) у вигляді безбарвної олії. PXMC m/z=269.0 [M+H]⁺.

Приклад 1.7: Отримання (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанолу. (Спосіб BB2)

Стадія А: Отримання 3-((2-гідроксиетил)тію)фенолу.

До розчину 3-меркаптофенолу (14,6 г, 115,7 ммоль) у ДХМ (400 мкл), що містить DIEA (40,31 мл, 231,4 ммоль) при 0° С в атмосфері нітрогену, додавали розчин 2-бромоетанолу (17,35 г, 138,9 ммоль) в ДХМ (75 мл) через додаткову лійку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції її нейтралізували водним розчином HCl (0,5N) до pH 6, після чого органічний шар відокремлювали. Водний шар знову екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (21,65 г, вихід 62 %). PXMC m/z=171.2 [M+H]⁺; ¹H

ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 2.97 (т J=6.95 Hz, 2H), 3.51-3.58 (м, 2H), 4.91 (т, J=5.56 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J=8.72, 1.39, 1.26 Hz, 1H), 6.70-6.75 (м, 2H), 7.09 (т, J=8.08 Hz, 1H), 9.49 (с, 1H).

Стадія В: Отримання 3-((2-гідроксиетил)сульфоніл)фенолу.

До розчину 3-((2-гідроксиетил)тіо)фенолу (21,65 г, 78,9 ммоль) у MeOH (217,5 мл) і H₂O (54,38 мл) при 0° С додавали пероксимоносульфат калію Oxone® (72,95 г, 157,7) ммоль) невеликими порціями. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Фільтрували через прокладку з целіту®, промивали MeOH і концентрували. Залишок розбавляли у воді, потім регулювали рН до рН 8-9, використовуючи NaHCO₃. Водний розчин екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали водою (1х) і розсолем (1х), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (14,02 г, вихід 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС m/z =203.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 3.39 (т, J=6.44 Hz, 2H), 3.61-3.70 (м, 2H), 4.87 (т J=5.43 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=8.15, 2.46, 1.01 Hz, 1H), 7.23 (д, J=2.27 Hz, 1H), 7.30 (дд, J=8.97, 1.39 Hz, 1H), 7.44 (т, J=7.96 Hz, 1H), 10.19 (с, 1H).

Стадія С: Отримання (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанолу.

До суміші 3-((2-гідроксиетил)сульфоніл)фенолу (14,02 г, 45,76 ммоль) і карбонату калію (18,97 г, 137,3 ммоль) в ацетоні (91,51 мл) під нітрогеном додавали (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (11,86 г, 45,76 ммоль) при кімнатній температурі. Реакцію нагрівали при 80° С протягом ночі. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури суміш фільтрували через прокладку целіту®, промивали ацетоном, а потім концентрували. Залишок повторно розчиняли в EtOAc і промивали водним розчином NaOH (1N), водою і сольовим розчином. Водний шар знову екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари промивали водою і розсолем, потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (15,23 г, вихід 85 %)... РХМС m/z =259.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 2.74 (дд, J=5.05, 2.53 Hz, 1H), 2.86 (т, J=4.29 Hz, 1H), 3.33-3.38 (м, 1H), 3.46 (т, J=6.44 Hz, 2H), 3.63-3.70 (м, 2H), 3.94 (дд, J=11.37, 6.57 Hz, 1H), 4.46 (дд, J=11.37, 2.53 Hz, 1H), 4.87 (т, J=5.56 Hz, 1H), 7.32 (дт, J=8.27, 1.29 Hz, 1H), 7.42 (д, J=2.27 Hz, 1H), 7.46-7.49 (м, 1H), 7.56 т, J=7.96 Hz, 1H).

Приклад 1.8: Отримання (S)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокс)метил)оксирана (Спосіб BB3).

Етап А: Отримання 3-(метилсульфоніл)фенолу (Спосіб BB3A)...

До розчину 1-метокси-3-(метилсульфоніл)бензену (2,58 г, 13,86 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) при температурі нижче -20° С повільно додавали розчин триброміда бору (2,63 мл, 27,72 ммоль) під нітрогеном. Реакція змінила колір з блідо-жовтого до червоного кольору. Реакцію повільно підігрівали до кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції суміш охолоджували до -20° С, потім гасили MeOH, а потім розбавляли CH₂Cl₂. Реакційну суміш нейтралізували NaHCO₃ шляхом повільного додавання до насиченого водного розчину NaHCO₃ з наступним додаванням твердого NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали і водний шар знову екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,46 г, вихід 103 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС m/z =173.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 3.09 (с, 3H), 7.15 (ddd, J=7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.41-7.53 (м, 3H).

Стадія В: Отримання (S)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокс)метил)оксирана.

До розчину 3-(метилсульфоніл)фенолу (2,46 г, 14,29 ммоль) в ацетоні (70 мл) додавали карбонат калію (3,95 г, 28,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 10 хв... Потім додавали (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (3,70 г, 14,29 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70° С протягом ночі в атмосфері нітрогену. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через прокладку з целіту®, промивали ацетоном і концентрували. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,03 г, вихід 93 %) у вигляді безбарвної олії. РХМС m/z =229.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 2.79 (дд, J=4.80, 2.78 Hz, 1H), 2.94 (т, J=4 Hz, 1H), 3.06 (с, 3H), 3.33-3.42 (м, 1H), 3.99 (дд, J=11.12, 6.06 Hz, 1H), 4.37 (дд, J=11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=8.21, 2.65, 1.01 Hz, 1H), 7.46-7.52 (м, 2H), 7.54-7.58 (м, 1H).

Приклад 1.9: Отримання (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокс)метил)оксирана (Спосіб BB4).

Стадія А: Отримання 3-(циклопропілтіо)фенолу

До суспензії трет-бутоксиду калію (8,00 г, 71,33 ммоль) в DMSO (70 мл) при перемішуванні в атмосфері нітрогену додавали 3-метилфлуороетил (5 г, 39,63 ммоль) при 0° С; реакцію перемішували при кімнатній температурі 30 хв... Потім в реакційну суміш додавали

бромциклопропан (5,72 мл, 71,33 ммоль). Реакцію нагрівали при 90° С протягом ночі. Після завершення реакції її розбавляли EtOAc. Органічний шар промивали водою, насиченим водним розчином NH₄Cl (2x) і розсоллом. Водний шар знову екстрагували EtOAc (1x). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6,19 г, 85 % вихід). РХМС m/z=167.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 0.68-0.74 (м, 2H), 1.05-1.12 (м, 2H), 2.13-2.22 (м, 1H), 4.75 (с, 1H), 6.60 (дт, J=8.08, 1.26 Hz, 1H), 6.89 (т, J=2.27 Hz, 1H), 6.93 (ддд, J=7.83, 1.64, 0.88 Hz, 1H), 7.15 (т, J=7.96 Hz, 1H).

Стадія В: Отримання (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксирана.

У круглодонну колбу, що містить Al₂O₃ (56 г), додавали воду (71 мл). До цієї суміші додавали розчин 3-(циклопропілтіо)фенолу (6,19 г, 33,60 ммоль) в CCl₄ (170 мл) з наступним додаванням пероксимоносульфату калію (Oxone®) (31,09 г, 67,21 ммоль). Реакцію нагрівали при 40° С протягом 8 год.; потім реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції суміш фільтрували через шар целлітуу® і промивали CH₂Cl₂. Органічний шар промивали водою і розсоллом, потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували, отримуючи 3-(циклопропілсульфоніл)фенол (7,07 г, 106 % вихід) у вигляді твердої речовини. Цей матеріал використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=199.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.02-1.10 (м, 2H), 1.33-1.39 (м, 2H), 2.49 (тт, J=8.05, 4.83 Hz, 1H), 6.18 (шс, 1H), 7.13 (дт, J=6.51, 2.56 Hz, 1H), 7.40-7.48 (м, 3H).

До розчину 3-(циклопропілсульфоніл)фенолу в ацетоні (170,0 мл) додавали карбонат калію (9,29 г, 67,21 ммоль) і (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (8,71 г, 33,60 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70° С протягом ночі в атмосфері нітрогену. Після завершення реакції суміш фільтрували через прокладку з целітуу®, промивали ацетоном і концентрували. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (7,63 г, вихід 89 %) у вигляді світло-жовтого масла. РХМС m/z=255.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.01-1.08 (м, 2H), 1.33-1.39 (м, 2H), 2.47 (тт, J=7.99, 4.89 Hz, 1H), 2.79 (дд, J=4.80, 2.53 Hz, 1H), 2.93 (т, J=4.29 Hz, 1H), 3.35-3.41 (м, 1H), 3.99 (дд, J=11.12, 5.81 Hz, 1H), 4.36 (дд, J=11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.20 (ддд, J=8.02, 2.59, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (т J=2.27 Hz, 1H), 7.47 (т, J=7.71 Hz, 1H), 7.50-7.54 (м, 1H).

Приклад 1.10: Отримання (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)ацетаміду (Спосіб BB5).

Етап А: Отримання 2-((3-гідроксифеніл)тіо)ацетаміду (Спосіб BB5A).

До розчину гідроксиду натрію (4,82 г, 123,6 ммоль) в MeOH (120 мл) при 0° С додавали розчин 3-меркаптофенолу (10,51 мл, 103,0 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакцію підігрівали до кімнатної температури, потім перемішували протягом 30 хв... У реакційну суміш додавали розчин 2-бromoацетаміду (31,28 г, 226,6 ммоль) у MeOH (100 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Після завершення реакції суміш фільтрували через прокладку з целітуу®, потім промивали MeOH. Фільтрат концентрували, потім залишок повторно розчиняли у воді і екстрагували ІПС/ДХМ (10 %, 2x). Об'єднані органічні шари промивали водою і розсоллом, потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з ДХМ/Hex (співвідношення 2: 1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (17,19 г, 96 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини... РХМС m/z=184.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 3.59 (с, 2H), 6.64 (ддд, J=8.15, 2.34, 0.88 Hz, 1H), 6.80-6.86 (м, 2H), 7.11 (т J=7.83 Hz, 1H).

Стадія В: Отримання 2-((3-гідроксифеніл)сульфоніл)ацетаміду (Спосіб BB5B).

До розчину 2-((3-гідроксифеніл)тіо)ацетаміду (18,04 г, 98,46 ммоль) в MeOH (272 мл) і H₂O (68 мл) при 0° С додавали розчин пероксимоносульфату калію (Oxone®) (91,09 г, 196,9 ммоль) порційно. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через прокладку з целітуу®, промивали MeOH і потім концентрували. Залишок розчиняли у воді і нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃ до pH 8. (Примітка: Водний шар змінив колір на світло-рожевий.) Водний шар екстрагували ІПС/ДХМ (10 %). Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (15,11 г, 71 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС m/z=216.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 4.10 (с, 2H), 7.11 (ддд, J=7.83, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.33 (т J=2.02 Hz, 1H), 7.39 (т, J=1.52 Hz, 1H), 7.42 (т, J=7.58 Hz, 1H).

Стадія С: Отримання (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)ацетаміду.

До розчину 2-((3-гідроксифеніл)сульфоніл)ацетаміду (24,35 г, 70,2 ммоль) в ацетоні (351 мл) додавали карбонат калію (19,39 г, 140,3 ммоль) і (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (28,5 г, 104,4 ммоль). Реакцію нагрівали при 80° С протягом 23 год. Після охолодження до

кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через прокладку з целіту®, промивали ацетоном, а потім концентрували. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (13,9 г, вихід 73 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС $m/z=272.0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 2.78 (дд, $J=4.80$, 2.78 Hz, 1H), 2.94 (т, $J=4.04$ Hz, 1H), 3.38 (дддд, $J=6.13$, 3.85, 2.91, 2.78 Hz, 1H), 3.96-4.04 (м, 3H), 4.36 (дд, $J=11.12$, 2.78 Hz, 1H), 5.61 (шс, 1H), 6.72 (шс, 1H), 7.24-7.29 (м, 1H), 7.47 (т, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.52 (т, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.54 (дт, $J=7.83$, 1.52 Hz, 1H).

Приклад 1.11: Отримання (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанолу (Спосіб BB6).

Стадія А: Отримання 3-((3-хлоропропіл)тіо)фенолу.

До розчину 3-меркаптофенола (4,5 г, 35,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл, 0,6M) додавали триетиламін (9,94 мл, 71,33 ммоль) при 0° С при інтенсивному перемішуванні. До отриманої суспензії додавали 1-бром-3-хлоропропан (6,74 г, 42,80 ммоль) по краплях при 0° С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали суміш ДХМ (100 мл) і води (60 мл). Органічний шар відокремлювали, і водний шар екстрагували ДХМ (2х). Органічні екстракти об'єднують і промивають водою (2х), розсоллом, сушать над Na_2SO_4 і фільтрують. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді густої жовтуватої рідини без додаткового очищення.

Стадія В: Отримання 3-((3-хлоропропіл)сульфоніл)фенолу.

Неочищений 3-((3-хлоропропіл)тіо)фенол зі стадії А вище розчиняли в діоксані і воді (4: 1, 100 мл). До цього розчину додавали порціями Oxone® (65,78 г, 107,0 ммоль). Білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Білу тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc (50 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску для видалення органічних розчинників. Отриманий водний розчин екстрагували EtOAc (3×75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$, розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (7,77 г, вихід 89,7 %). РХМС $m/z=235.2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 M Hz, $CDCl_3$) δ м.ч. 2.18-2.25 (м, 2H), 3.27-3.31 (м, 2H), 3.61 (т $J=6.20$ Hz, 2H), 7.14-7.19 (м, 1H), 7.43-7.47 (м, 3H).

Стадія С: Отримання 3-(циклопропілсульфоніл)фенолу/

До розчину 3-((3-хлоропропіл)сульфоніл)фенолу (5,0 г, 21,30 ммоль) в ТГФ (150 мл) додавали по краплях калію біс(триметилсиліл)амід (1,0 М в MTBE, 46,87 мл, 46,87 ммоль) при -78° С, що призводило до утворення густої суспензії. Реакційну суміш енергійно перемішували протягом 30 хв., після чого нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасять 2N HCl (50 мл) і водний шар екстрагують 5 % MeOH/EtOAc (3х). Об'єднаний органічний екстракт промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,6 г, 85,2 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини... РХМС $m/z=199.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 M Hz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.03-1.09 (м, 2H), 1.33-1.38 (м, 2H), 2.45-2.52 (м, 1H), 6.44 (с, 1H), 7.10-7.15 (м, 1H), 7.40-7.46 (м, 3H).

Стадія D: Отримання етил 1-((3-((етоксикарбоніл)окси)феніл)сульфоніл)циклопропанкарбоксилату.

До розчину 3-(циклопропілсульфоніл)фенолу (3,6 г, 18,16 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали н-бутиллітій (18,75 мл, 46,87 ммоль) по краплях при -78° С. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при тій самій температурі. Потім до реакційної суміші при -78° С додавали по краплях етил хлороформіат (5,27 мл, 55,39 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш гасять насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар екстрагували EtOAc (3х). Органічні екстракти об'єднували і промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6,4 г, вихід 87,7 %) без додаткового очищення. РХМС $m/z=343.2$ $[M+H]^+$.

Стадія Е: Отримання 3-((1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенолу (Спосіб BB6E)...

До розчину етил 1-((3-((етоксикарбоніл)окси)феніл)сульфоніл)циклопропанкарбоксилату (6,4 г, 18,69 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали 2,0 М розчин літій-алюміній гідриду (23,43 мл, 46,87 ммоль) при 0° С. Після перемішування при 0° С протягом 10 хв., суміш реакції нагрівали до кімнатної температури, після чого перемішували ще 3 год. Реакційну суміш обережно гасять 1N NaOH при 0° С з отриманням густої суспензії. До суспензії додавали EtOAc (150 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Шар EtOAc зливали з суспензії. Додавали 6N HCl (100 мл) і суміш перемішували протягом 1 год., отримуючи прозорий шар. Шари поділяли і водний шар екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні екстракти промивали

водою і розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,74 г, вихід 76,9 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС $m/z=229.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 М Нз, CDCl_3) δ м.ч. 1.04-1.07 (м, 2Н), 1.58-1.61 (м, 2Н), 3.67 (с, 2Н), 7.12-7.15 (м, 1Н), 7.34 (дт, $J=1.41$, 7.70 Нз, 1Н), 7.37 (д, $J=7.76$ Нз, 1Н), 7.38-7.40 (м, 1Н), 9.18 (с, 1Н).

Стадія F: Отримання (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол.

До суміші 3-((1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенолу (2,0 г, 8,76 ммоль) і карбонату калію (3,63 г, 26,29 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (2,50 г, 9,638 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 75°C протягом ночі. Реакційна суміш охолоджувалася до кімнатної температури. Тверду речовину відокремлюють фільтруванням і промивають ацетоном (2×10 мкл). Фільтрат концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,55 г, вихід 90,5 %) у вигляді жовтуватої рідини. РХМС $m/z=285.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 М Нз, CDCl_3) δ м.ч. 1.05-1.08 (м, 2Н), 1.62-1.66 (м, 2Н), 2.64-2.74 (м, 1Н), 2.78 (дд, $J=2.69$, 4.94 Нз, 1Н), 2.94 (дд, $J=4.19$, 4.79 Нз, 1Н), 3.35-3.39 (м, 1Н), 3.66 (шс, 2Н), 3.98 (дд, $J=6.08$, 11.60 Нз, 1Н), 4.37 (дд, $J=2.76$, 11.05 Нз, 1Н), 7.21-7.25 (м, 1Н), 7.44-7.45 (м, 1Н), 7.48-7.51 (м, 2Н).

Приклад 1.12: Отримання (S)-2,2-дифлуор-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол (Спосіб BB7)

Стадія A: Отримання етил 2,2-дифлуор-2-((3-метоксифеніл)тіо)ацетату.

До суспензії гідриду натрію (0,28 г, 6,99 ммоль) в ТГФ при 0°C додавали 3-метоксибензентіол (0,7 г, 4,99 ммоль) в ТГФ (2 мл) по краплях і перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Реакційну суміш знову охолоджували до 0°C і додавали розчин етил-2-бром-2,2-дифлуороацетату (0,70 мл, 5,49 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) по краплях. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 год. і гасять льодом. Водний шар відокремлювали і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,26 г, вихід 82 %). РХМС $m/z=263.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 М Нз, CDCl_3) δ м.ч. 1.27 (т, $J=7.15$ Нз, 3Н), 3.81 (с, 3Н), 4.26 (к, $J=7.15$ Нз, 2Н), 6.98-7.01 (м, 1Н), 7.14-7.15 (м, 1Н), 7.18-7.20 (м, 1Н), 7.29 (к, $J=7.86$ Нз, 1Н).

Стадія B: Отримання етил 2,2-дифлуор-2-((3-метоксифеніл)сульфоніл)ацетату

До розчину етил 2,2-дифлуор-2-((3-метоксифеніл)тіо)ацетату (1,26 г, 4,09 ммоль) у ДХМ (75 мл) при 0°C додавали 3-хлоробензопероксоцтову кислоту (3,36 г, 14,98 ммоль) невеликими порціями. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували через прокладку з целіту®, потім промивали ДХМ. До фільтрату додавали NaHCO_3 , потім перемішували протягом 30 хв. Суміш фільтрували через прокладку з целіту®. Фільтрат промивали один раз насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,01 г, 69 % вихід). РХМС $m/z=295.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія C: Отримання 2,2-дифлуор-2-((3-метоксифеніл)сульфоніл)етанолу.

До розчину етил 2,2-дифлуор-2-((3-метоксифеніл)сульфоніл)ацетату (261 мг, 0,887 ммоль) при 0°C додавали літій-алюміній гідрид (2,0М, 0,375 мл, 0,750 ммоль,). Після перемішування при 0°C протягом 10 хв і при кімнатній температурі протягом 3 год., реакційну суміш гасять 1N NaOH при 0°C . До суспензії додавали 10 % MeOH в ДХМ і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і промивали 10 % MeOH в ДХМ (3х). Водний шар екстрагували 10 % MeOH в ДХМ (3х). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0.201 г, вихід 89 %). РХМС $m/z=253.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 М Нз, CDCl_3) δ м.ч. 3.89 (с, 3Н), 4.29 (т, $J=12.70$ Нз, 2Н), 7.29-7.32 (м, 1Н), 7.46-7.47 (м, 1Н), 7.54 (т, $J=7.88$ Нз, 1Н), 7.59 (м, 1Н).

Стадія D: Отримання 3-((1,1-дифлуор-2-гідроксиетил)сульфоніл)фенолу.

До розчину 2,2-дифлуор-2-((3-метоксифеніл)сульфоніл)етанолу (0.201 г, 0.668 ммоль) в ДХМ (2 мл) при -78°C під N_2 додавали повільно розчин триброміда бору (0.142 м.л., 1.501 ммол). Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 1 год., потім залишають досягати кімнатної температури і перемішують протягом 1 год. Після завершення реакції суміш охолоджували до -20°C , а потім гасили $i\text{PrOH}$. Суміш нейтралізували водним розчином NaHCO_3 до рН 7, потім екстрагували 20 % $i\text{PrOH}$ в ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали один раз розсоллом, відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки без додаткового очищення... РХМС $m/z=239.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 М Нз, CDCl_3) δ м.ч. 4.29 (т, $J=12.72$ Нз, 2Н), 7.24-7.27 (м, 1Н), 7.45-7.46 (м, 1Н), 7.49 (т, $J=7.84$ Нз, 1Н), 7.53-7.56 (м, 1Н).

Етап Е: Отримання (S)-2,2-дифлуор-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанолу.

До суміші 3-((1,1-дифлуор-2-гідроксиетил)сульфоніл)фенол (0,132 г, 0,555 ммоль) і карбонат калію (0,207 г, 1,501 ммоль) в ацетоні (15 мл) додавали (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (0,214 г, 0,826 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 75° С протягом 5 ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і промивали ацетоном (2×5 мкл). Фільтрат концентрували і залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,205 г, 69 % вихід). РХМС $m/z=295.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 М Нз, $CDCl_3$) δ м.ч. 2.47 (т, J=7.33 Нз, 1Н), 2.79 (дд, J=2.18, 4.79 Нз, 1Н), 2.95 (т, J=4.04 Нз, 1Н), 3.36-3.40 (м, 1Н), 4.00 (дд, J=11.24, 5.94 Нз, 1Н), 4.22-4.33 (м, 2Н), 4.38 (дд, J=11.12, 2.78 Нз, 1Н), 7.31-7.39 (м, 1Н), 7.47-7.52 (м, 1Н), 7.55 (т, J=7.96 Нз, 1Н), 7.58-7.64 (м, 1Н).

Приклад 1.13: Отримання хінолін-6-сульфонілхлориду.

Стадія А: Отримання метил-3-(хінолін-6-ілсульфоніл)пропаноату.

До 5 мл мікрохвильової ампули додавали 6-бромохінолін (200 мг, 0,96 ммоль), 3-метокси-3-оксопропан-1-сульфінат натрію (0,84 г, 4,81 ммоль) і йодид міді (І) (0,92 г, 4,81 ммоль), з наступним додаванням ДМСО (2 мл). Реакцію дегазували (2х) нітрогеном, потім нагрівали при 110° С протягом 15 ночі. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури її розбавляли EtOAc. Отриману суміш фільтрували через прокладку силікагелю, промивали EtOAc, а потім концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (95 м г, 33 % вихід) у вигляді жовтого масла. РХМС $m/z=280.2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МНз, CD_3OD) δ м.ч. 2.77 (т, J=7.20 Нз, 2Н), 3.55 (с, 3Н), 3.65 (т, J=7.20 Нз, 2Н), 7.72 (дд, J=8.46, 4.42 Нз, 1Н), 8.17-8.22 (м, 1Н), 8.24-8.29 (м, 1Н), 8.61 (дд, J=8.46, 1.14 Нз, 1Н), 8.64 (д, J=2.02 Нз, 1Н), 9.07 (дд, J=4.29, 1.77 Нз, 1Н).

Стадія В: Отримання хінолін-6-сульфонілхлориду.

До розчину метил-3-(хінолін-6-ілсульфоніл)пропаноату (425 мг, 1,52 ммоль) в ТГФ (15 мл) при кімнатній температурі додавали метоксид натрію (0,35 мкл, 1,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., потім концентрували з отриманням метилхінолін-6-сульфонату у вигляді жовтої твердої речовини... РХМС $m/z=266.0$ $[M+H]^+$.

Отриманий вище метилхінолін-6-сульфонат розчиняли в CH_2Cl_2 (15,00 мл) при 0° С. Потім додавали NCS (0,20 г, 1,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Реакцію гасили сольовим розчином, після чого залишали до підняття температури до кімнатної. Органічний шар відокремлювали і водний шар промивали ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали водою і розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (199 мг, 57 % вихід) у вигляді бежевої твердої речовини... РХМС $m/z=228.2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МНз, CD_3OD) δ м.ч. 7.78 (дд, J=8.59, 4.29 Нз, 1Н), 8.35 (д, J=1.52 Нз, 2Н), 8.69 (дд, J=8.59, 1.52 Нз, 1Н), 8.86 (с, 1Н), 9.14 (дд, J=4.29, 1.77 Нз, 1Н).

Приклад 1.14: Отримання трет-бутил 6-(хлоросульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-1-карбоксилату.

Стадія А: Отримання 6-(бензилтіо)-1Н-піроло[3,2-б]піридину.

До суміші 6-бром-1Н-піроло[3,2-б] піридину (1,970 г, 10 ммоль), фенілметантіолу (1,291 мл, 11,00 ммоль), DIEA (3,448 мл, 20,00 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (0,458 г, 0,500 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диіл)біс(дифенілфосфін) (0,579 г, 1 000 ммоль). Реакцію нагрівали до 150° С протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури її помістили в EtOAc. Суміш промивали $NaHCO_3$ (3х) і розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,31 г, 96,1 % вихід) у вигляді твердої речовини помаранчового кольору. РХМС $m/z=241.2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 М Нз, CD_3OD) δ 4.05 (с, 2Н), 6.55 (д, J=4.04 Нз, 1Н), 7.10-7.16 (м, 2Н), 7.16-7.25 (м, 3Н), 7.56 (д, J=3.28 Нз, 1Н), 7.73 (д, J=1.01 Нз, 1Н), 8.17 д, J=1.77 Нз, 1Н).

Стадія В: Отримання трет-бутил 6-(бензилтіо)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-1-карбоксилату.

До розчину 6-(бензилтіо)-1Н-піроло[3,2-б]піридину (2,304 г, 9,587 ммоль) і піридину (1,551 мл, 19,17 мм) в ТГФ (20 мл) додавали $(BOC)_2O$ (2,511 г, 11.50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (3х) і розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,59 г, вихід 79,4 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС $m/z=341.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 М Нз, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.65 (с, 9Н), 4.10 (с, 2Н), 6.73 (д, J=3.28 Нз, 1Н), 7.14-7.33 (м, 5Н), 7.79 (д, J=3.79 Нз, 1Н), 8.34 (шс, 1Н), 8.45 (д, J=2.02 Нз, 1Н).

Стадія С: Отримання трет-бутил-6-(хлоросульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-1-карбоксилату (Спосіб BB8C).

До розчину трет-бутилу 6-(бензилтіо)-1H-піроло[3,2-b]піридин-1-карбоксилату (2,583 г, 7,587 ммоль) в AcOH (10 мл)/H₂O (3,333 мл) додавали NCS (3,039 г, 22,76 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. Суміш концентрували. Залишок розчиняли в ДХМ і промивали водним NaHCO₃. Водний шар екстрагували ДХМ (2х). Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,540 г, 22,5 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС m/z=317.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CDCl₃) δ м.ч. 1.72 (с, 9H), 6.94 (д, J=3.03 Hz, 1H), 8.16 (д, J=3.54 Hz, 1H), 9.02 (шс, 1H), 9.16 (д, J=2.27 Hz, 1H).

Приклад 1.15: Отримання 1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлориду (Спосіб BB9).

Стадія А: Отримання 7-(бензилтіо)-1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

3 7-бром-1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.14, Стадія А. РХМС m/z=272.8 [M+H]⁺.

Стадія В: Отримання 1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлориду.

3 7-(бензилтіо)-1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.14, Стадія С. РХМС m/z=249.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CDCl₃) δ м.ч. 3.00 (с, 3H), 3.39-3.42 (м, 2H), 4.54-4.57 (м, 2H), 7.24 (д, J=2.27 Hz, 1H), 8.22 (д, J=2.02 Hz, 1H).

Приклад 1.16: Отримання 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-сульфонілхлориду (Спосіб BB10).

Стадія А: Отримання 5-(бензилтіо)-N²-метилпіридин-2,3-діамін.

3 5-бром-N²-метилпіридин-2,3-діаміну, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.14, Стадія А. РХМС m/z=246.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 2.80 (д, J=4.55 Hz, 3H), 3.91 (с, 2H), 4.72 (с, 2H), 5.79 (к, J=4.55 Hz, 1H), 6.72 (д, J=2.27 Hz, 1H), 7.17-7.22 (м, 3H), 7.24-7.29 (м, 2H), 7.31 (д, J=2.27 Hz, 1H).

Стадія В: Отримання 6-(бензилтіо)-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридину.

До розчину 5 (бензилтіо)-N²-метилпіридин-2,3-діаміну (0,195 г, 0,795 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали триметоксиметан (4 мл, 36,56 ммоль) з наступним додаванням декількох крапель TFA. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (3х) і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (1: 1 EtOAc / гексан) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,74 г, вихід 87,5 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС m/z=256.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CDCl₃) δ м.ч. 3.91 (с, 3H), 4.06 (с, 2H), 7.14-7.26 (м, 5H), 8.03 (д, J=2.02 Hz, 1H), 8.08 (с, 1H), 8.35 (д, 1H).

Стадія С: Отримання 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-сульфонілхлориду.

3 6-(бензилтіо)-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридину, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.14, Стадія С. РХМС m/z=232.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 4.02 (с, 3H), 8.29 (с, 1H), 8.71 (д J=2.02 Hz, 1H), 9.10 (д, J=2.02 Hz, 1H).

Приклад 1.17: Отримання 1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлориду (Спосіб BB11).

Стадія А: Отримання 7-бром-1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

До розчину 7-бром-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину (0,430 г, 2 ммоль) в ДМФА додавали гідрід натрію (0,120 г, 3,000 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Додавали 1-бром-2-метоксиетан (0,207 мл, 2,200 ммоль). Реакцію нагрівали до 60° С протягом 2 годин. Суміш концентрували. Залишок переносили в EtOAc, промивали водою (3х) і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,451 г, вихід 82,6 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС m/z=273.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CDCl₃) δ м.ч. 3.36 (с, 3H), 3.39-3.47 (м, 4H), 3.58 (т, J=5.43 Hz, 2H), 4.35 (т, J=4.80 Hz, 2H), 6.97 (д, J=2.02 Hz, 1H), 7.55 (д, J=2.27 Hz, 1H).

Стадія В: Отримання 7-(бензилтіо)-1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

3 7-бром-1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.14, Стадія А... РХМС m/z=317.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CDCl₃) δ м.ч. 3.29 (т, J=5.31 Hz, 2H), 3.32 (с, 3H), 3.37-3.45 (м, 4H), 3.96 (с, 2H), 4.35 (т, J=4.55 Hz, 2H), 6.70 (д, J=2.02 Hz, 1H), 7.15-7.32 (м, 5H), 7.53 (д, J=2.02 Hz, 1H).

Стадія С: Отримання 1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-сульфонілхлориду.

3 7-(бенилтіо)-1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазину, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в
5 Прикладі 1.14, Стадія С... РХМС $m/z=292.8$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 М Нз, $CDCl_3$) δ м.ч. 3.36 (с, 3Н), 3.52-3.56 (м, 4Н), 3.63 (т, $J=5.05$ Нз, 2Н), 4.46-4.50 (м, 2Н), 7.34 (д, $J=2.27$ Нз, 1Н), 8.17 (д, $J=2.02$ Нз, 1Н).

Приклад 1.18: Отримання 7-флуор-4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлориду (Спосіб ВВ12).

10 До сульфохлоридної кислоти (10,71 г, 91,9 ммоль, 30 екв.) при 0° С додавали 7-флуорохінолін-4-ол (500 мг, 3,06 ммоль, 1,0 екв.) в атмосфері N_2 . Отриманий розчин перемішували при 90° С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш додавали по краплях на лід. Отриманий осад відфільтровували і осад на фільтрі промивали CH_3CN/H_2O (2: 1), фільтрат ліофілізували з отриманням зазначеної в
15 заголовку сполуки (550 м г, 65 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС $m/z=261.9$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МНз, $DMSO-d_6$): δ м.ч. 6.90 (шс, 1Н), 7.59 (тд, $J=8.9$, 2.4 Нз, 1 Н), 7.78 (дд, $J=9.8$, 2.5 Нз, 1 Н), 8.41 (дд, $J=9.3$, 6.0 Нз, 1 Н), 8.99 (с, 1Н).

Приклад 1.19: Отримання 4-гідрокси-7-метилхінолін-3-сульфонілхлориду (Спосіб ВВ13).

20 До сульфохлоридної кислоти (10,98 г, 94,2 ммоль) при 0° С додавали 7-метилхінолін-4-ол (500 мг, 3,14 ммоль) в атмосфері N_2 . Отриманий розчин перемішували при 80° С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додавали по краплях на лід. Отриманий осад відфільтровували і осад на фільтрі промивали CH_3CN/H_2O (3: 1), фільтрат ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (250 мг, 17 % вихід) у вигляді
25 жовтої твердої речовини, подальше очищення не могло підвищити чистоту РХМС $m/z=258.0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МНз, $DMSO-d_6$): δ м.ч. 2.57 (с, 3 Н), 7.64 (д, $J=8.3$ Нз, 1 Н), 7.82 (шс, 1 Н), 8.26 (д, $J=8.4$ Нз, 1 Н), 9.07-9.15 (м, 1Н).

Приклад 1.20: Отримання 1Н-індол-3-сульфонілхлориду (Спосіб ВВ14).

Стадія А: Отримання 1Н-індол-сульфонової кислоти.

30 Розчин 1Н-індолу (2,0 г, 17,07 ммоль) і триоксиду сірки пірідінового комплексу (2,72 г, 17,07 ммоль) в піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 2 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і промивали діетиловим ефіром (2×20 мл). Водну фазу концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія В: Отримання 1Н-індол-3-сульфонілхлориду.

35 Піридинієву сіль 1Н-індол-сульфонової кислоти з попередньої стадії розчиняли в 40 мл суміші 1: 1 сульфолан (20 мл) - $MeCN$ (20 мл). Розчин охолоджували до 0° С і по краплях при перемішуванні додавали фосфорилхлорид (6 мл, 64,57 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70° С протягом 2 год., а потім охолоджували до 0° С. Холодну воду (10 мл) додавали по краплях до реакційної суміші. Осад відфільтровували, промивали водою і сушили при
40 зниженому тиску, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,7 г, вихід 40 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. РХМС $m/z=216.0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МНз, $Acetone-d_6$) δ м.ч. 7.38-7.46 (м, 2Н), 7.69 (дд, $J=6.57$, 2.78 Нз, 1Н), 7.95 (дд, $J=6.57$, 2.78 Нз, 1Н), 8.38 (с, 1Н), 11.77 (шс, 1Н).

Приклад 1.21: Отримання 3-((3-метоксифеніл)сульфоніл)циклобутанола.

45 До розчину 1-метокси-3-(метилсульфоніл)бензолу (200 мг, 1,074 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0° С додавали по краплях н-бутиллітій (2,5 М в гексані, 0,86 мл, 2,15 ммоль), що призводило до утворення жовтуватої суспензії і перемішування продовжували протягом 1 год. при 0° С. Потім по краплях при 0° С додавали 2-(хлорметил)оксиран (99,37 мкг, 1,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар екстрагували $EtOAc$ (3х). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом,
50 сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,248 г, вихід 86 %) у вигляді густої рідини. РХМС $m/z=243.0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МНз, $CDCl_3$) δ м.ч. 2.40-2.52 (м, 2Н), 2.56-2.67 (м, 2Н), 3.36 (кв, $J=8.21$ Нз, 1Н), 3.87 (с, 3Н), 4.20 (кв, $J=7.70$ Нз, 1Н), 7.17 (дт, $J=7.14$, 2.37 Нз, 1Н), 7.34-7.40 (м, 1Н), 7.40-7.51 (м, 2Н).

55 Приклад 1.22: Отримання 2-((3-флуор-5-метоксифеніл)тіо)етанола.

60 Суміш 1-бром-3-флуор-5-метоксибензолу (0,5 г, 2,44 ммоль), 2-меркаптоетанола (0,210 г, 2,668 ммоль), DIEA (0,94 мл, 5,37 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,22 г, 0,24 ммоль), і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (0,14 г, 0,24 ммоль) у ДМФА (2 мл) нагрівали до 110° С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли $EtOAc$ і водою. Суміш фільтрували через прокладку з целюти. Водний шар екстрагували $EtOAc$ (3х). Об'єднаний

органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки без додаткового.

Приклад 1.23: Отримання 7-(бензилтіо)-1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[[2,3-b][1,4]оксазину.

5 Етап А: Отримання етил 2-((5-бром-4-метил-3-нітропіридин-2-іл)окси)ацетату.

До розчину 5-бром-2-хлор-4-метил-3-нітропіридину (5,00 г, 19,9 ммоль) в етил-2-гідроксиацетаті (12,42 г, 119 ммоль) при кімнатній температурі додавали DBU (9,08 г, 59,7 мм) по краплях. Колір реакційної суміші змінювався з жовтого до червоно-брунатного. Суміш перемішували при 100° С протягом 8 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Потім реакцію гасять 30 мл води і екстрагують етилацетатом (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом (30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,0 г, 29 % вихід, чистота 91 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

15 Стадія В: Отримання 7-бром-8-метил-1H-піrido[[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону.

До розчину етил 2-((5-бром-4-метил-3-нітропіридин-2-іл)окси)ацетату (2,00 г, 5,70 ммоль, 91 % чистота 1,0 екв.) в EtOH (4 мл) і AcOH (10 мл) при кімнатній температурі додавався порошок цинку (2,05 г, 31,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100° С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури розчин концентрували у вакуумі. До залишку додавали MeOH (20 мл) і pH доводили до 9 за допомогою аммоніаку. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,40 г, неочищена) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

25 Стадія С: Отримання 7-бром-8-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

До розчину 7-бром-8-метил-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону (1,40 г сирого, 5,76 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (5 мл) додавали $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ (23 мл, 1 М розчин в ТГФ, 23 ммоль, 4,0 екв.) при 0° С в атмосфері N_2 . Суміш потім нагрівали до 80° С протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакцію гасили додаванням 3 мл H_2O і 3 мл MeOH. Суміш концентрували у вакуумі і очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (800 мг, 54 % вихід, чистота 89 %) у вигляді білої твердої речовини...

30 Стадія D: Отримання 7-бром-1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

До розчину 7-бром-8-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину (800 мг, 3,11 ммоль, 89 % чистоти) в ДМФА (6 мл) в атмосфері N_2 додавали NaN (167,60 мг, 60 % чистота, 4,19 ммоль) і потім перемішували при 0° С протягом 1 години. До зазначеного розчину додавали йодометан (13,00 г, 91,4 ммоль) при 0° С і потім перемішували при 20° С протягом додаткової 1 год. Суміш реакції гасять додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (4 мл), розбавляють H_2O (4 мл) і екстрагують етилацетатом (3×8 мл). Об'єднаний органічний шар промивають розсоллом (10 мл), сушать над безводним Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (690 мг, 65 % вихід, чистота 80 %) у вигляді масла білого кольору.

40 Стадія Е: Отримання 7-(бензилтіо)-1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

До мікрохвильової трубки додавали фенілметантіол (1,46 г, 11,7 ммоль, 3,0 екв.), 7-бром-1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин (950 мг, 3,91 ммоль), діоксан (6,00 мл), Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,43 г, 1,96 ммоль, 0,50 екв.), три-трет-бутилфосфін (791 мг, 3,91 ммоль, 1,0 екв.) і DIEA (2,02 г, 15,6 ммоль, 4,0 екв.) в атмосфері N_2 . Запечатану трубку нагрівали при 150° С протягом 6 годин при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження суміш розбавляли H_2O (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом (30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною-ВЕРХ (основна умова), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (500 мг, 44 % вихід) у вигляді коричневого масла. РХМС $m/z=287.4$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ м.ч. 2.17 (с, 3H), 2.62 (с, 3H), 3.03-3.11 (м, 2H), 3.89 (с, 2H), 4.31-4.38 (м, 2H), 7.06-7.15 (м, 2H), 7.18-7.26 (м, 3H), 7.94 (с, 1H).

50 Приклад 1.24: Отримання (R)-7-(бензилтіо)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4].

55 Стадія А: Отримання (R)-метил 2-((5-бром-3-нітропіридин-2-іл)окси)пропаноату.

До розчину 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину (8,00 г, 33,7 ммоль, 1,0 екв.), метил (2R) -2-гідроксипропаноату (10,52 г, 101 ммоль, 3,0 екв.) в MeCN (250 мл) додавали K_2CO_3 (18,63 г, 135 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 75° С протягом 15 год. Після охолодження суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,84 г, вихід 47 %) у вигляді масла жовтого кольору.

Стадія В: Отримання (R)-7-бром-3-метил-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону.

До розчину (R)-метил 2-((5-бром-3-нітропіридин-2-іл)окси)пропаноата (4,80 г, 15,7 ммоль) в AcOH (250 мл) додавали порошок Fe (4,39 г, 78,7 ммоль), а потім суміш нагрівали до 80° C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (10 г) без додаткового очищення...

Стадія С: Отримання (R)-7-бром-1,3-диметил-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону.

До розчину (R)-7-бром-3-метил-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону (4,81 г сирого, 19,8 ммоль) в ацетоні (80 мл) додавали MeI (3,98 г, 28,0 ммоль) і K₂CO₃ (2,74 г, 19,8 ммоль). Суміш перемішували при 50-70° C протягом 15 год. Після охолодження реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,24 г, вихід 24 %, чистота 88 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. PXMC m/z=256.9 [M+H]⁺.

Стадія D: Отримання (R)-7-бром-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазину.

До розчину (R)-7-бром-1,3-диметил-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону (400 мг, 1,37 ммоль, 88 % чистоти) в ТГФ (40 мл) по краплях при 0° C в атмосфері N₂ додавали BH₃ • THF (15,6 мл, 1 М розчин в ТГФ, 15,6 ммоль). Суміш потім перемішували при 25° C протягом 15 год. Суміш реакції гасять додаванням MeOH (4 мл) при 0° C, а потім додають 1 М HCl для регулювання pH<7. Суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження додавали 1 М водний розчин NaOH для регулювання pH>7. Реакційну суміш розбавляли H₂O (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсолем (30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (269 мг, 71 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого. PXMC (ESI): m/z=242.9 [M+H]⁺.

Стадія Е: Отримання (R)-7-(бензилтіо)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазину.

3 (R)-7-бром-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазину, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.23. Стадія Е... PXMC m/z=287.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ...с. 1.42 (д, J=6.4 Hz, 3H), 2.73 (с, 3H), 2.98 (дд, J=11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (дд, J=11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.97 (с, 2H), 4.48 (дкд, J=8.5, 6.3, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (д, J=2.0 Hz, 1H), 7.18-7.32 (м, 5H), 7.57 (д, J=2.0 Hz, 1H).

Приклад 1.25: Отримання (3S)-7-бензилсульфаніл-1,3-диметил-2,3-дигідропіридо[2,3-b][1,4]оксазину.

Приклад 1.25: Отримання (3S)-7-бензилсульфаніл-1,3-диметил-2,3-дигідропіридо[2,3-b][1,4]оксазину.

До розчину 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину (8,00 г, 33,7 ммоль) додавали метил (2S)-2-гідроксипропаноат (10,52 г, 101 ммоль) у MeCN (100 мл) K₂CO₃ (18,63 г, 135 ммоль). Суміш перемішували при 75° C протягом 15 годин. Після охолодження реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6,10 г, вихід 59 %) у вигляді жовтого масла.

Стадія В: Отримання (3S)-7-бром-3-метил-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-она

До розчину (S)-метил 2-((5-бром-3-нітропіридин-2-іл)окси)пропаноата (5,00 г, 16,4 ммоль) в AcOH (50 мл) додавали порошок Fe (4,58 г, 82,0 ммоль), а потім суміш нагрівали до 80° C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою основної смоли з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,58 г, вихід 90 %) без додаткового очищення.

Стадія С: Отримання (3S)-7-бром-3-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазину.

До розчину (3S)-7-бром-3-метил-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-ону (2,20 г, 9,05 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали BH₃ • THF (90,5 мл, 1 М розчин в ТГФ, 90,5 ммоль) при 0° C. Потім реакційну суміш перемішували при 25° C протягом 15 год. Реакційну суміш гасять додаванням MeOH (4,0 мл) при 0° C, і потім додають HCl (1 М, 2,0 мл) для коригування pH<7. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали NaOH (1 М водний розчин, 4,0 мл) до pH>7. Водну фазу екстрагували ДХМ (3×100 мкл). Об'єднану органічну фазу промивали розсолем (2×30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (679 мг, 33 % вихід) у вигляді твердої речовини кольору.

Стадія D: Отримання (3S)-7-бром--1,3-диметил-2,3-дигідропіридо[2,3-b][1,4]оксазину.

До розчину (3S)-7-бром-3-метил-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-2-ону (100 мг, 411 мкмоль) у ДМФА (20 мл) додавали NaH (104 мг, 2,59 ммоль, 60 % чистоти) при 0° С в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 25° С протягом 15 год. перед гасінням крижаною водою. Суміш потім екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (80 мг, 80 % вихід) у вигляді твердої речовини кольору...

Етап Е: Отримання (3S-7-бензилсульфаніл-1,3-диметил-2,3-дигідропіrido[2,3-b][1,4]оксазину.

3 (3S)-7-бром-1,3-диметил-2,3-дигідропіrido[2,3-b][1,4]оксазину, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.23, Стадія Е... РХМС m/z=287.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 MHz): δ м.ч. 1.41 (д, J=6.4 Hz, 3H), 2.72 (с, 3H), 2.97 (дд, J=11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.15 (дд, J=11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (с, 2H), 4.43-4.53 (м, 1H), 6.64 (д, J=1.9 Hz, 1H), 7.16-7.30 (м, 5H), 7.55 (д, J=2.0 Hz, 1H).

Приклад 1.26: Отримання 7-бензилсульфаніл-1,3,3-триметил-2H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

Стадія А: Отримання 2-бром-N- (5-бром-2-гідроксипіридин-3-іл)-2-метилпропанаміду.

До розчину 3-аміно-5-бромопіридин-2-олу (4,00 г, 21,2 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (40 мл) додавали ТЕА (6,42 г, 63,5 ммоль) і 2-бром-2-метил-пропанолбромід (5,35 г, 23,3 ммоль) при 0° С. Реакційну суміш перемішували при 17° С протягом 2 годин. Суміш розбавляли H₂O (60 мл) і екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом (30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6,30 г, неочищена) у вигляді твердої речовини білого кольору без додаткового очищення... РХМС: m/z=336.9. [M+H]⁺.

Стадія В: Отримання 7-бром-3,3-диметил-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону.

До розчину 2-бром-N- (5-бром-2-гідроксипіридин-3-іл)-2-метилпропанаміду (5,30 г, 15,7 ммоль) в ДМФА (130 мл) додавали K₂CO₃ (6,50 г, 47,0 ммоль). Суміш перемішували при 70° С протягом 8 год. в атмосфері N₂. Після охолодження реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,70 г, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини...

Стадія С: Отримання 7-бром-3,3-диметил-1,2-дигідропіrido[2,3-b][1,4]оксазину

До розчину 7-бром-3,3-диметил-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону (2,70 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали BH₃ • ТГФ (31,5 мл, 1 М розчин в ТГФ, 31,5 ммоль) при 0° С в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при 80° С протягом 4 год. Після охолодження реакційну суміш гасять додаванням H₂O (3 мл) і MeOH (3 мл). Суміш концентрували у вакуумі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,80 г, сирий) у вигляді твердої речовини. жовтого кольору. РХМС. LCMS m/z=243.0 [M+H]⁺.

Стадія D: Отримання 7-бром-1,3,3-триметил-2H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

До розчину 7-бром-3,3-диметил-1,2-дигідропіrido[2,3-b][1,4]оксазину (2,80 г, 11,5 ммоль) в ДМФА (30 мл) додавали NaH (691). мкг, 17,3 ммл, чистота 60 %) при 0° С протягом 30 хвилин в атмосфері N₂. Потім додавали йодометан (2,45 г, 17,3 ммоль) при 0° С. Реакційну суміш перемішували при 15° С протягом 1 год. Суміш гасять додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl (20 мл), а потім екстрагують етилацетатом (2×20 мкл). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (150 мг) у вигляді твердої речовини білого/кольору.

Стадія Е: Отримання 7-бензилсульфаніл-1,3,3-триметил-2H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину.

3 7-бром-1,3,3-триметил-2H-піrido[2,3-b][1,4]оксазину, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.23, Стадія Е. РХМС m/z=301.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 MHz): δ м.ч. 1.38 (с, 6H), 2.75 (с, 3H), 2.91-2.98 (м, 2H), 3.96 (с, 2H), 6.65 (д, J=2.0 Hz, 1H), 7.16-7.32 (м, 5H), 7.59 (д, J=2.0 Hz, 1H).

Приклад 1.27: Отримання 7-бензилсульфаніл-1-метил-спіро[2H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-3,1'-циклопропану].

Етап А: Отримання метил 1-[(5-бром-3-нітро-2-піридил)окси]циклопропанкарбоксилату.

До суміші метил-1-гсдроксициклопропанкарбоксилате (3,00 г, 25,82 ммоль) в ТГФ (100 мл) порціями при 0° С в атмосфері N₂ додавали NaH (1,55 г, 38,7 ммоль, чистота 60 %). Суміш перемішували при 0° С протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали 5-бром-2-хлор-3-нітро-піридин (6,13 г, 25,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при 0° С протягом 1,5 год. Розчин гасили водою (50 мл) і потім екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом (2×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і потім концентрували

у вакуумі. Залишок очищали хроматографією з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (5,35 г, 65 % вихід) у вигляді твердої речовини червоного кольору. РХМС $m/z=316.9$ $[M+H]^+$.

Стадія В: Отримання 7-бромоспіро[1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,1'-циклопропан]-2-ону.

До суміші метил 1-[(5-бром-3-нітро-2-піридил)окси]циклопропанкарбоксилату (2,00 г, 6,31 ммоль) в АсОН (8 мл) і ЕтОН (3 мл) додавали порошок цинку (2,10 г, 32,1 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 100° С протягом 1 години. Після охолодження суміш фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,20 г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору без додаткового очищення... РХМС $m/z=255.0$ $[M+H]^+$.

Стадія С: Отримання 7-бромоспіро[1,2-дигідропіридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,1'-циклопропану].

До розчину 7-бромоспіро[1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,1'-циклопропан]-2-ону (3,00 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали борантетрагідрофуран (40,9 мл, 1 М розчин в ТГФ, 40,9 ммоль) при 0° С в атмосфері N₂. Потім реакційну суміш перемішували при 80° С протягом 3 годин. Після охолодження до 20° С додавали метанол (10 мл) і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом (15 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (2×20 мл), водою (2×20 мл), розсоллом (2×20 мл). Органічний шар потім концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,50 г, вихід 28 %) у вигляді жовтого масла... РХМС $m/z=240.9$ $[M+H]^+$.

Стадія D: Отримання 7-бром-1-метил-спіро[2H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,1'-циклопропану].

До розчину 7-бромоспіро[1,2-дигідропіридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,1'-циклопропану] (1,00 г, 1,91 ммоль, 46 % чистоти, 1,0 екв.) в ДБФА (25 мл) додавали NaH (60 мг, 2,48 ммоль, 60 % чистоти, 0,78 екв.) при 0° С, після перемішування протягом 5 хвилин додавали йодометан (542 мг, 3,82 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0° С протягом 1,5 годин і потім гасили водою (30 мл) і розсоллом (30 мл). Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×50 мл) і розсоллом (2×50 мл), а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (400 мг, 66 % вихід) у вигляді жовтого масла. РХМС $m/z=255.0$ $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 0.71-0.79 (м, 2H), 1.13-1.22 (м, 2H), 2.91 (с, 3H), 3.22 (с, 2H), 6.97 (д, J=2.1 Hz, 1H), 7.56 (д, J=2.1 Hz, 1H).

Стадія Е: Отримання 7-бензилсульфаніл-1-метил-спіро[2H-pyrido[2,3-b][1,4]оксазин-3,1'-циклопропану].

3 7-бром-1-метил-спіро[2H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,1'-циклопропану], описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Прикладі 1.23, Стадія Е. (крім кислих умовах ВЕРХ). LCMS $m/z=299.1$ $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0.72-0.82 (м, 2H), 0.91-1.00 (м, 2H), 2.79 (с, 3H), 3.20 (с, 2H), 4.13 (с, 2H), 6.93 (д, J=1.8 Hz, 1H), 7.19-7.30 (м, 5H), 7.31 (д, J=2.0 Hz, 1H).

Приклад 1.28: Отримання (S)-1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклобутил)метанола.

Стадія А: Отримання етил 1-((3-метоксифеніл)тіо)циклобутанкарбоксилату.

До розчину 3-метоксибензентіола (0,88 мл, 7,13 ммоль) в ЕтОН (20 мл) додавали гідроксид калію у вигляді порошку (0,44 г, 7,85 ммоль), потім етиловий 1-бромоциклобутанкарбоксилат (1,63 г, 7,85 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину відокремлюють фільтруванням і промивають ЕтОН (20 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (50 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (50 мл). Водний шар знову екстрагували ДХМ (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,7 г, вихід 90 %) без додаткового очищення. РХМС $m/z=267.4$ $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1.21 (т, J=7.07 Hz, 3H), 1.86-1.97 (м, 1H), 2.14-2.32 (м, 3H), 2.66-2.75 (м, 2H), 3.79 (с, 3H), 4.16 (к, J=7.07 Hz, 2H), 6.82 (дд, J=8.34, 2.53 Hz, 1H), 6.91-6.98 (м, 2H), 7.20 (т, J=8.08 Hz, 1 H).

Стадія В: Отримання етил 1-((3-метоксифеніл)сульфоніл)циклобутанкарбоксилату.

До розчину етил 1 ((3-метоксифеніл)тіо)циклобутанкарбоксилату (0,60 г, 2,25 ммоль) у діоксані/H₂O (20 мл / 5 мл, 4: 1) додавали кількома порціями Oxone® (4,15 г, 6,76 ммоль) Білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Білу тверду речовину відокремлюють фільтруванням і промивають діоксаном (20 мл). Фільтрат концентрували і отриманий водний розчин екстрагували ДХМ (3×40 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, розсоллом і сушили над Na₂SO₄, потім фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,6 г, вихід 88 %) у вигляді твердої речовини без додаткового очищення. РХМС $m/z=299.4$ $[M+H]^+$; ¹H ЯМР

(400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.17 (т, J=7.07 Hz, 3H), 1.88-2.05 (м, 1H), 2.05-2.19 (м, 1H), 2.55-2.66 (м, 2H), 2.98 (ддд, J=13.89, 9.98, 7.71 Hz, 2H), 3.86 (с, 3H), 4.12 (к, J=7.07 Hz, 2H), 7.18 (ддд, J=6.95, 2.53, 2.40 Hz, 1H), 7.33 (т, J=1.01 Hz, 1H), 7.39-7.47 (м, 2 H).

Стадія С: Отримання 1-((3-метоксифеніл)сульфоніл)циклобутил)метанолу.

До розчину етил 1-((3-метоксифеніл)сульфоніл)циклобутанкарбоксилату (0,6 г, 1,99 ммоль) в ТГФ при 0° С додавали літійалюмогідриду (2,0 М, 1,13 мл, 2,25 ммоль). Після перемішування при 0° С протягом 10 хв. і при кімнатній температурі протягом 2 год. реакцію гасили 1N NaOH при 0° С. До суспензії додавали MeOH/ДХМ (10 %) і перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували і промивали MeOH/ДХМ (10 %, 3х). Водний шар екстрагували MeOH/ДХМ (3х). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолон, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,55 г, 92 % вихід) без додаткового очищення. РХМС m/z=257.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.94-2.10 (м, 4H), 2.65-2.80 (м, 2H), 3.49 (с, 1H), 3.83 (с, 2H), 3.88 (с, 3H), 7.21 (дт, J=7.52, 1.17 Hz, 1H), 7.38 (т, J=2.27 Hz, 1H), 7.42-7.55 (м, 2 H).

Стадія D: Отримання 3-((1-(гідроксиметил)циклобутил)сульфоніл)фенолу.

До розчину 1-((3-метоксифеніл)сульфоніл)циклобутил)метанолу (0,55 г, 2,08 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при -78° С додавали розчин триброміда бору (0,43 мл, 4,51 ммоль) повільно під N₂. Реакційну суміш перемішували при -78° С протягом 5 год., потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію охолоджували до -20° С і гасили iPrOH. Суміш нейтралізували водним розчином NaHCO₃ до pH 7. Отриману суміш екстрагували iPrOH/ДХМ(20 %). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолон, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували, а потім концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполукс (0,49 г, вихід 84 %) без додаткового очищення РХМС m/z=243.0 [M+H]⁺.

Етап Е: Отримання (S)- (1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклобутил)метанолу.

До суміші 3-((1-(гідроксиметил)циклобутил)сульфоніл)фенолу (280 мг, 1,16 ммоль) і карбонату калію (0,48 г, 3,47 ммоль) в ацетоні (10 мл) додавали (S)-оксиран-2 -ілметил 3-нітробензенсульфонат (0,30 г, 1,16 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70° С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури твердий матеріал фільтрували через прокладку з целіту® і промивали ацетоном (2×5 мл). Фільтрат концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,30 г, вихід 84 %). РХМС m/z=299.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.91-2.09 (м, 4H), 2.67-2.76 (м, 2H), 2.78 (дд, J=4.80, 2.53 Hz, 1H), 2.87 (т, J=6.32 Hz, 1H), 2.93 (д, J=4.04 Hz, 1H), 3.30-3.40 (м, 1H), 3.83 (д, J=6.32 Hz, 2H), 3.98 (дд, J=11.12, 6.06 Hz, 1H), 4.37 (дд, J=11.24, 2.65 Hz, 1H), 7.22-7.26 (м, 1H), 7.41 (т, J=1.26 Hz, 1H), 7.45-7.53 (м, 2 H).

Приклад 1.29: Отримання (S)-2-метил-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)пропан-1-олу.

Стадія А: Отримання етил 2-((3-гідроксифеніл)тіо)-2-метилпропаноата.

До розчину 3-меркафлуорофенолу (1,0 г, 7,93 ммоль) в MeOH (20 мл) по краплях додавали водний 1,0 N гідроксид натрію (8,72 мл, 8,72 ммоль) протягом 30 хв. при -5° С. Реакційну суміш перемішували при -5° С протягом 1 год. Розчин етил 2-бром-2-метилпропаноата (1,70 г, 8,72 ммоль) в MeOH (5 мкл) додавали при -5° С протягом 15 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Суміш концентрували. Залишок обробляли 25 мл води і 100 мл TBME. Після екстракції та розділення фаз органічну фазу промивали 50 мл насиченого NaHCO₃ і 50 мл розсолу. Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,47 г, вихід 77 %). РХМС m/z=241.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.23 (т, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (с, 6H), 4.13 (к, J=7.24 Hz, 2H), 6.85 (ддд, J=8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 6.98 (т, J=2.53 Hz, 1H), 7.03 (дт, J=7.64, 1.36 Hz, 1H), 7.18 (т, J=7.83 Hz, 1H).

Стадія В: Отримання етил 2-((3-гідроксифеніл)сульфоніл)-2-метилпропаноату.

До розчину етил 2-((3-гідроксифеніл)тіо)-2-метилпропаноату (500 мг, 2,08 ммоль) в діоксані / воді (4: 1, 30 мл) додавали кількома порціями Oxhone® (3,84 г, 6.24 ммоль). Білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3-4 годин. Тверду речовину білого кольору відфільтровували і промивали діоксаном (20 мл) і фільтрат концентрували. Отриманий водний розчин екстрагували ДХМ (3×40 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, розсолон, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,54 г, вихід 91 %)... РХМС m/z=273.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.17 (т, J=7.07 Hz, 3H), 1.64 (с, 6H), 4.13 (к, J=7.16 Hz, 2H), 6.77 (с, 1H), 7.16-7.20 (м, 1H), 7.36-7.47 (м, 3H).

Стадія С: Отримання 3 ((1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)сульфоніл)фенолу...

До розчину етил 2-((3-гідроксифеніл)сульфоніл)-2-метилпропаноату (500 мг, 1,84 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0° С додавали літійалюмогідрид (2,0 М в ТГФ, 1,10 мл, 2,20 ммоль). Після перемішування при 0° С протягом 10 хв... і при кімнатній температурі протягом 3 год. реакцію гасять водою і водним розчином HCl (6,0 М) при 0° С, потім нагрівають до кімнатної температури. До отриманої суміші додавали iPrOH/ДХМ (20 %), потім її перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Водний шар екстрагували iPrOH / ДХМ (20 %, 3х). Об'єднаний органічний шар промивали розсолон, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (411 мг, 97 % вихід) без додаткового очищення. РХМС m/z=231.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.29 (с, 6H), 3.65 (с, 2H), 7.12 (ддд, J=8.15, 2.46, 1.01 Hz, 1H), 7.26 (т, J=2.27 Hz, 1H), 7.29-7.34 (м, 1H), 7.43 (т, J=7.96 Hz, 1H).

Стадія D: Отримання (S)-2-метил-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)пропан-1-олу.

До суміші 3-((1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)сульфоніл)фенолу (411 мг, 1,79 ммоль) і карбонату калію (0,76 г, 5,51 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (0,52 г, 2,02 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70° С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину відфільтровували і промивали ацетоном (2×10 мл). Фільтрат концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,50 г, вихід 95 %) у вигляді густої рідини. РХМС m/z=287.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.31 (с, 6H), 2.78 (дд, J=4.80, 2.78 Hz, 1H), 2.87-2.97 (м, 2H), 3.34-3.40 (м, 1H), 3.74 (д, J=4.29 Hz, 2H), 3.98 (дд, J=11.24, 5.94 Hz, 1H), 4.36 (дд, J=11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22-7.26 (м, 1H), 7.41 (т, J=1.01 Hz, 1H), 7.45-7.51 (м, 2H).

Приклад 1.30: Отримання (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміну.

Стадія A: Отримання (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамату.

Описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Спосібі В, Стадія А...

Стадія B: Отримання (R)-трет-бутил (8-((1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

З 1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлориду та (R)-трет-бутил 1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамату, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Спосібі В, Стадія B. РХМС m/z=469.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.42 (с, 9H), 1.59-1.83 (м, 5H), 2.05 (дд, J=13.14, 8.08 Hz, 1H), 2.73-2.84 (м, 2H), 2.98 (с, 3H), 3.33-3.42 (м, 5H), 3.51 (дд, J=9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.85-3.93 (м, 1H), 4.05-4.15 (м, 1H), 4.51 (т, J=4.55 Hz, 1H), 7.13 (д, J=2.02 Hz, 1H), 7.75 (д, J=2.02 Hz, 1H).

Стадія C: Отримання (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміну.

До розчину (R)-трет-бутил (8-((1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (189,0 мг, 0,40 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) додавали HCl (1,01 мл, 4,03 ммоль) у діоксані. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. На наступний день спостерігався білий опад. Реакцію гасять водою, потім нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃. Отриманий розчин екстрагували iPrOH/ДХМ (20 %, 2х). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (149 мг, 92 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=369.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.50 (дд, J=13.01, 6.19 Hz, 1H), 1.60-1.78 (м, 2H), 1.78-1.86 (м, 2H), 2.07 (дд, J=12.88, 7.58 Hz, 1H), 2.74-2.87 (м, 2H), 2.97 (с, 3H), 3.33-3.46 (м, 6H), 3.50-3.57 (м, 1H), 3.86 (дд, J=8.84, 5.81 Hz, 1H), 4.51 (т, J=4.55 Hz, 2H), 7.13 (д, J=2.02 Hz, 1H), 7.75 (д, J=2.27 Hz, 1H).

Приклад 1.31: Отримання (R)-8- (хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміну.

Стадія A: Отримання (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамату.

Описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Спосібі В, Стадія А...

Стадія B: Отримання (R)-трет-бутил (8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

З хінолін-6-сульфонілхлориду та (R)-трет-бутил 1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамату, описану в заголовку сполуку готували з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Спосібі В, Стадія B. РХМС m/z=448.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.40 (с, 9H), 1.59 (дд, J=13.14, 6.06 Hz, 1H), 1.66-1.74 (м, 2H), 1.75-1.83 (м, 2H), 1.97-2.05 (м, 1H), 2.77-2.89 (м, 2H), 3.41-3.51 (м, 3H), 3.84 (дд, J=9.22, 6.19 Hz, 1H), 4.01-4.12 (м, 1H), 7.69 (дд, J=8.34, 4.29 Hz,

1H), 8.07 (дд, J=8.84, 2.02 Hz, 1H), 8.23 (д, J=8.84 Hz, 1H), 8.48 (д, J=2.02 Hz, 1H), 8.58 (д, J=7.58 Hz, 1H), 9.03 (дд, J=4.29, 1.77 Hz, 1H).

Стадія С: Отримання (R) -8- (хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміна.

До розчину (R)-трет-бутил (8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл) карбамата (398 мг, 0,89 ммоль) у ДХМ (12) мл.) при кімнатній температурі додавали TFA (0,68 мл, 8,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять водою, потім нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃ до pH 7. Отриманий розчин екстрагують iPrOH/ДХМ. Органічний шар промивали розсолон, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували, а потім концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували в наступній стадії без очищення (350 мг, 106 % вихід)... РХМС m/z=348.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.58 (дд, J=13.64, 5.31 Hz, 1H), 1.61-1.70 (м, 1H), 1.76 (дтт, J=17.43, 14.15 Hz, 1H), 1.85 (дд, J=7.45, 4.42 Hz, 2H), 2.13 (дд, J=13.52, 7.96 Hz, 1H), 2.76-2.90 (м, 2H), 3.45-3.56 (м, 3H), 3.63-3.71 (м, 1H), 3.85 (дд, J=9.73, 5.68 Hz, 1H), 7.70 (дд, J=8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.07 (дд, J=8.97, 2.15 Hz, 1H), 8.23 (д, J=8.84 Hz, 1H), 8.48 (д J=2.02 Hz, 1H), 8.58 (д, J=8.59 Hz, 1H), 9.04 (дд, J=4.29, 1.77 Hz, 1H).

Приклад 1.32: Отримання інших інтермедіатів за даним винаходом.

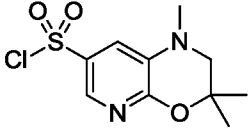
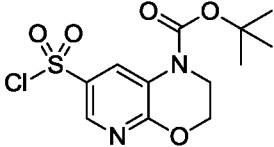
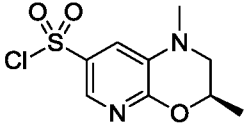
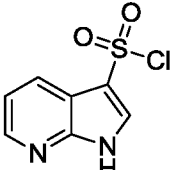
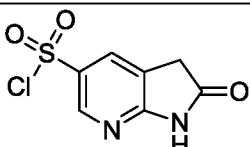
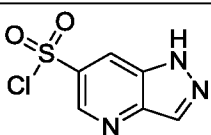
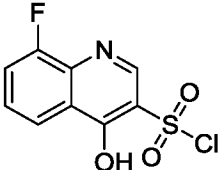
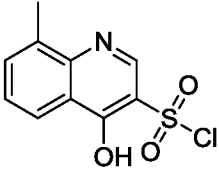
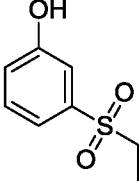
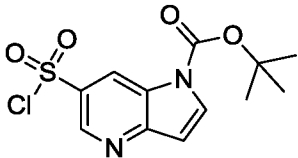
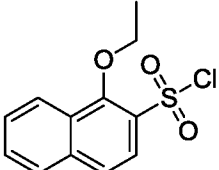
Наступні хімічні речовини були отримані, використовуючи подібні способи до тих, що описані в наведених вище прикладах з відповідного ітермедіату(тів), отриманих через комерційні джерела або синтезованих відповідно до літературних джерел. Застосовний конкретний спосіб(способи) були перелічені в наступній таблиці:

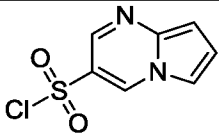
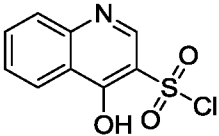
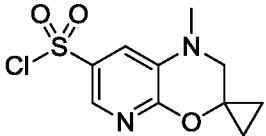
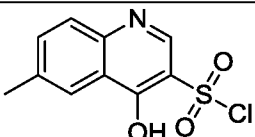
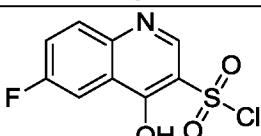
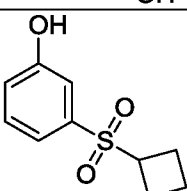
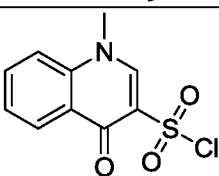
Нр,	Хімічна структура	Хімічна назва	Спосіб отримання	РХМС дані [M+1]
C1		(S)-2-((3-(пропілсульфоніл) фенокси)метил оксиран	BB1	257.4
C2		(S)-2-((3-((циклопропілметил) сульфоніл)фенокси) метил)оксиран	BB1	269.0
C3		(S)-2-((3-(ізопропілсульфоніл) фенокси)метил оксиран	BB1	257.6
C4		(S)-2-((3-((3,3,3-трифлуоропропіл) сульфоніл)фенокси) метил)оксиран	BB1	311.4
C5		(S)-2-((3-(ізобутилсульфоніл) фенокси)метил) оксиран	BB1	271.2
C6		(S)-2-((3-(ізопентилсульфоніл) фенокси)метил) оксиран	BB1	285.2
C7		2-((3-гідроксифеніл) сульфоніл)ацетонітрил	BB1A BB1B BB1C	198.0
C8		3-((циклобутилметил) сульфоніл)фенол	BB1A BB1B BB1C	227.2

C9		3-((4,4,4-трифлуоробутил)сульфоніл)фенол	BB1A BB1B BB1C	269.0
C10		(S)-2-((3-(етилсульфоніл)фенокс)метил)оксиран	BB1	243.2
C11		3-((циклогексилметил)сульфоніл)фенол	BB1A BB1B BB1C	255.4
C12		(2S)-2-((3-(((2,2-дифлуороциклопропіл)метил)сульфоніл)фенокс)метил)оксиран	BB1	305.2
C13		(S)-2-((3-(циклобутилсульфоніл)фенокс)метил)оксиран	BB1	269.2
C14		3-(циклопентилсульфоніл)фенол	BB1A BB1B BB1C	227.2
C15		3-(бенилсульфоніл)фенол	BB1A BB1B BB1C	249.0
C16		трет-бутил 3-((3-гідроксифеніл)сульфоніл)азетидин-1-карбоксилат	BB1A BB1B BB1C	332.6 [M+18]+
C17		трет-бутил 2-((3-гідроксифеніл)сульфоніл)етил)карбамат	BB1A BB1B BB1C	302.4
C18		(S)-2-((3-іодифенокс)метил)оксиран	BB1D	277.0
C19		(2S)-2-((3-(втор-бутилсульфоніл)фенокс)метил)оксиран	BB1	271.2
C20		(S)-2-((3-((флуорометил)сульфоніл)фенокс)метил)оксиран	BB3	НА Див. ЯМР нижче

C21		(S)-2-((3-((метилсульфоніл)мєил)фєноксї)мєтил)оксїран	BB1	НА Див. ЯМР нижче
C22		(S)-2-мєтил-2-((3-(оксїран-2-їлмєтоксї)фєнїл)сульфонїл)пропан-1-ол	Описаний в Прикладї 1.29	287.0
C23		(S)-1-((3-(оксїран-2-їлмєтоксї)фєнїл)сульфонїл)циклобутил)мєтанол	Описаний в Прикладї 1.28	299.4
C24		(S)-2-мєтил-2-((3-(оксїран-2-їлмєтоксї)фєнїл)сульфонїл)пропанамїд	BB5A BB5B BB1D	300.2
C25		(S)-3-((3-(оксїран-2-їлмєтоксї)фєнїл)сульфонїл)пропан-1-ол	BB1	273.2
C26		(S)-2-((3-((мєтоксїмєтил)сульфонїл)фєноксї)мєтил)оксїран	BB5	276.0 [M+18]
C27		(S)-2-((3-((3-мєтоксїпропїл)сульфонїл)фєноксї)мєтил)оксїран	BB5	287.0
C28		(S)-3-((3-(оксїран-2-їлмєтоксї)фєнїл)сульфонїл)пропанамїд	BB1	286.2
C29		(S)-етїл 2-мєтил-2-((3-(оксїран-2-їлмєтоксї)фєнїл)сульфонїл)пропаноат	BB5A BB5B BB1D	329.4
C30		(S)-3-((3-(оксїран-2-їлмєтоксї)фєнїл)сульфонїл)циклобутанол	BB3A BB1D	285.2
C31		1H-пїроло[3,2-b]пїрїдїн-6-сульфонїлхлорїд	BB9	217.2
C32		(S)-2-((3-бром-2-флуорофєноксї)мєтил)оксїран	BB1D	245.2
C33		(2S)-2-((3-((1-флуороетил)сульфонїл)фєноксї)мєтил)оксїран	BB6A BB6B BB6E BB1D	260.8

C34		(S)-2-((3-луор-5-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол	BB5B BB3A BB1D	277.2
C35		1H-бензо[d]імідазол-5-сульфонілхлорид	BB9	217.0
C36		1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид	BB8C	263.2
C37		1,6-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид	BB9	263.0
C38		1-етил-2,3 дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид	BB9	263.2
C39		5-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-сульфонілхлорид	BB9	233.2
C40		2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-сульфонілхлорид	BB9	234.0
C41		5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-сульфонілхлорид	BB9	232.2
C42		(S)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид	BB8C	263.0
C43		3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридин-6-сульфонілхлорид	BB9	234.0
C44		2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-сульфонілхлорид	BB9	236.0
C45		4-метил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид	BB9	249.2

C46		1,3,3-триметил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид	BB8C	277.2
C47		трет-бутил 7-(хлоросульфоніл)-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-1-карбоксилат	BB9	335.4
C48		(<i>R</i>)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид	BB8C	263.2
C49		1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-сульфонілхлорид	BB9	217.2
C50		2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-5-сульфонілхлорид	BB9	233.2
C51		1Н-піразоло[4,3- <i>b</i>]піридин-6-сульфонілхлорид	BB9	218.0
C52		8-флуор-4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлорид	BB12	261.9
C53		4-гідрокси-8-метилхінолін-3-сульфонілхлорид	BB13	258.0
C54		3-(етилсульфоніл) фенол	BB1A BB1B BB1C	187.0
C55		трет-бутил 6-(хлоросульфоніл)-1Н-піроло[3,2- <i>b</i>]піридин-1-карбоксилат	BB8C	317.0
C56		1-етоксинафтален-2-сульфонілхлорид	BB9	270.8

C57		піроло[1,2-а]піримідин-3-сульфонілхлорид	BB9	216.8
C58		4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлорид	A: СТАДІЯ E	244.2
C59		1'-метил-1',2'-дигідроспіро [циклопропан-1,3'-піридо[2,3-б][1,4]оксазин]-7'-сульфонілхлорид	BB8C	275.2
C60		4-гідрокси-6-метилхінолін-3-сульфонілхлорид	BB13	258.1
C61		6-флуор-4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлорид	BB12	262.0
C62		3-(циклобутилсульфоніл) фенол	BB1A BB1B BB1C	213.0
C63		1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид	A: СТАДІЯ D, E	258.2

(S)-2-((3-((флуорометил)сульфоніл)феноксид)метил)оксиран (Будівельний блок №. C20): ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 2.74 (дд, J=5.05, 2.78 Hz, 1H), 2.86 (дд, J=5.05, 4.29 Hz, 1H), 3.36 (дддд, J=6.66, 4.39, 2.53, 2.34 Hz, 1H), 3.96 (дд, J=11.37, 6.57 Hz, 1H), 4.48 (дд, J=11.37, 2.53 Hz, 1H), 5.75 (д, J=45.73 Hz, 2H), 7.41-7.46 (м, 2H), 7.53 (ддд, J=7.71, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 7.64 (т, J=7.58 Hz, 1H).

(S)-2-((3-((метилсульфоніл)метил)феноксид)метил)оксиран (Будівельний блок №. C21): ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 2.75-2.79 (м, 4H), 2.92 (дд, J=4.8, 4.28 Hz, 1H), 3.36 (дддд, J=5.78, 4.20, 2.91, 2.78 Hz, 1H), 3.96 (дд, J=11.12, 5.81 Hz, 1H), 4.22 (с, 2H), 4.29 (дд, J=11.12, 2.78 Hz, 1H), 6.95-6.99 (м, 1H), 6.99-7.03 (м, 2H), 7.33 (т, J=8.08 Hz, 1H).

Приклад 1.33: Отримання 1-етил-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)феноксид)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-он (Сполука 310) у вигляді солі мезилової кислоти. (Спосіб A)

Стадія A: Отримання (R)-бензил 3-(((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)феноксид)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

У розчин (S)-2-((3-(метилсульфоніл)феноксид)метил)оксирану (11,26 г, 49,32 ммоль) і (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (28,64 г, 98,63 ммоль) в EtOH (978 мл) барботували нітрогеном протягом 1 години. Реакцію нагрівали при 70° С протягом 2 днів. Після охолодження до кімнатної температури розчинник відганяли під вакуумом. Залишок розчиняли в EtOAc (500 мл) і екстрагували насиченим водним розчином NaHCO₃. Шар EtOAc відокремлювали. Водний шар промивали EtOAc (1х). Об'єднаний органічний шар промивали водою і розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (22,17 г, 87 % вихід). РХМС m/z=519.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.48-1.58 (м, 1H), 1.58-1.77 (м, 4H), 2.12 (дд, J=12.88, 7.58 Hz, 1H), 2.71-2.82 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.34-3.44 (м, 2H), 3.45-

3.52 (м, 1H), 3.61-3.70 (м, 3H), 3.96-4.14 (м, 4H), 5.11 (с, 2H), 7.26-7.33 (м, 2H), 7.34-7.37 (м, 4H), 7.48-7.51 (м, 1H), 7.51-7.57 (м, 2H).

Стадія В: Отримання (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину (R)-бензил 3-(((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (23,20 г, 44,73 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) додавали DIEA (23,37 мл, 134,2 ммоль) і $(\text{BOC})_2\text{O}$ (29,29 г, 134,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували під нітрогеном при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції суміш промивали насиченим водним розчином NH_4Cl , водою і потім розсоллом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією з силікагелем з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (25,21 г, вихід 91 %) ... РХМС $m/z=619.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.46 (с, 9H), 1.48-1.57 (м, 1H), 1.60-1.74 (м, 3H), 1.89 (дд, $J=12.76$, 8.21 Hz, 1H), 2.11 (дд, $J=12.76$, 8.46 Hz, 1H), 3.11 (с, 3H), 3.22-3.29 (м, 1H), 3.34-3.46 (м, 2H), 3.56 (дд, $J=14.53$, 4.42 Hz, 1H), 3.60-3.71 (м, 2H), 3.89-3.97 (м, 1H), 3.99-4.11 (м, 3H), 4.13-4.23 (м, 1H), 4.48-4.61 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 7.25-7.38 (м, 6H), 7.50 (т $J=1.26$ Hz, 1H), 7.51-7.59 (м, 2H).

Стадія С: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (20,8 г, 33,62 ммоль) в MeOH (336,2 мл) під H_2 (баллон) додавали паладій/С (3,59 г, 3,36 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції суміш фільтрували через прокладку з целіту®, потім промивали MeOH . Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (15,43 г, 88 % вихід) у вигляді білої піни. РХМС $m/z=485.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1.38 (с, 9H), 1.41 (д, $J=6.82$ Hz, 2H), 1.49-1.58 (м, 2H), 1.66 (дд, $J=12.38$, 8.59 Hz, 1H), 2.01 (дд, $J=12.38$, 8.34 Hz, 1H), 2.52-2.58 (м, 1H), 2.71-2.84 (м, 2H), 3.01-3.13 (м, 1H), 3.21 (с, 3H), 3.42 (дд, $J=14.27$, 4.17 Hz, 1H), 3.75-3.89 (м, 2H), 3.92-4.11 (м, 3H), 4.44 (шс, 1H), 5.25 (д, $J=3.79$ Hz, 1H), 7.27 (дд, $J=8.21$, 1.64 Hz, 1H), 7.41 т, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.49 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.57 (т, $J=7.96$ Hz, 1H).

Стадія D: Отримання 1-етилхінолін-4(1H)-ону.

До розчину хінолін-4-олу (25 г, 172,2 ммоль) в ДМФА (100 мл) додавали карбонат калію (47,61 г, 344,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Додавали брометан (17,87 мл, 241,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом ночі. Після завершення реакції і охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через прокладку целіту і промивали ДХМ. Фільтрат концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (13,65 г, вихід 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС $m/z=174.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1.34 (т, $J=7.07$ Hz, 3H), 4.28 (к, $J=7.16$ Hz, 2H), 6.05 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.37 (ддд, $J=7.96$, 4.93, 3.03 Hz, 1H), 7.69-7.76 (м, 2H), 7.99 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 8.19 (д, $J=7.83$ Hz, 1H).

Стадія E: Отримання 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлориду.

Свіжеперегнану сульфохлоридную кислоту (9,21 мл, 138,6 ммоль) додавали по краплях під N_2 в 3 горлу круглодонну колбу, що містить 1-етилхінолін-4(1H)-он (4 г, 23,09 ммоль) до уповільнення бульбашок. (Примітка: Утворюється багато диму і виділяється газ.) Отриманий прозорий коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі 30 хв. і потім нагрівали при 100°C під N_2 протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш повільно виливали в подрібнений лід у 500 мл хімічному стакані при інтенсивному перемішуванні. Осад відфільтровували і промивали холодною водою з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,86 г, вихід 54 %) у вигляді бежевої твердої речовини. РХМС $m/z=271.8$ $[\text{M}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1.46 (т, $J=7.07$ Hz, 3H), 4.76 (к, $J=7.07$ Hz, 2H), 7.79 (т, $J=7.58$ Hz, 1H), 8.08 (дд, $J=15.66$, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (д, $J=8.84$ Hz, 1H), 8.43 (дд, $J=8.34$, 1.52 Hz, 1H), 9.26 (с, 1H).

Стадія F: Отримання трет-бутил ((R)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]океан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]океан-3-іл)карбамату (15,51 г, 32,01 ммоль) в CH_2Cl_2 (160 мл) додавали DIEA (12,94 мл, 74,18 ммоль) і 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид (85,4 % чистота, 12,07 г, 37,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., потім гасили водою і промивали 10 % ІПС/ДХМ. Водний шар знову екстрагували ІПС/ДХМ (10 %). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку

сполуки (21,2 г, вихід 82 %) у вигляді білої піни. PXMC $m/z=720.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 1.36 (с, 9H), 1.37-1.42 (м, 3H), 1.47-1.57 (м, 1H), 1.58-1.76 (м, 4H), 2.98-3.17 (м, 3H), 3.19 (с, 3H), 3.35 (д, $J=4.04$ Hz, 1H), 3.41 (дд, $J=14.27, 3.92$ Hz, 1H), 3.77 (т, $J=8.21$ Hz, 1H), 3.84 (д, $J=7.07$ Hz, 1H), 3.89-4.06 (м, 4H), 4.45 (к, $J=7.07$ Hz, 3H), 5.22 (д, $J=5.05$ Hz, 1H), 7.25 (ддд, $J=6.82, 1.52, 1.26$ Hz, 1H), 7.39 (д, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.44-7.49 (м, 1H), 7.50-7.58 (м, 2H), 7.86 (д, $J=1.26$ Hz, 2H), 8.26 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 8.61 (с, 1H).

Стадія G: Отримання 1-етил-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 310) у вигляді солі мезилової кислоти.

Розчин трет-бутил ((R)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (17,42 г, 24,19 ммоль) в ацетоні (78,81 мл) готували в 500 мл круглодонній колбі з конденсатором і випускним отвором голки для отримання прозорого світло-жовтого розчину. Отриманий розчин нагрівали до 60° С. Метансульфонову кислоту (2.02 мл, 31.45 ммоль) додавали по краплях в реакційний розчин, інтенсивно перемішували. Після 1 год. перемішування утворювався білий осад; в реакційну суміш додавали затравку кристалічної мезилатної солі зазначеної у заголовку сполуки (15 мг). Після додавання затравочного кристала більша кількість осаду випала протягом 20 хвилин. Мішалка перестала перемішувати. Випавший осад розрізали шпателем і додали ще ацетону (84 мл). Нагрівання продовжували протягом ночі при перемішуванні. Нагрівання було вимкнено наступного дня. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня реакцію повторно нагрівали до 60° С при перемішуванні протягом 1 год., після чого осадження збирали за допомогою вакуумної фільтрації, ще залишаючись гарячим. Осад промивали ацетоном (3×100 мл) при кімнатній температурі і сушили в нагрітій вакуумній печі при 50° С, з отриманням зазначеної в заголовку Сполуки (15,24 г, вихід 88 %) у вигляді білої твердої речовини. PXMC $m/z=620.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 1.38 (т, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.51-1.61 (м, 1H), 1.62-1.71 (м, 1H), 1.71-1.82 (м, 3H), 2.20 (дд, $J=13.26, 8.21$ Hz, 1H), 2.30 (с, 3H), 2.94-3.05 (м, 1H), 3.06-3.20 (м, 3H), 3.21 (с, 3H), 3.30-3.43 (м, 1H), 3.76-3.85 (м, 1H), 3.90-3.99 (м, 2H), 4.07 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 4.10-4.19 (м, 1H), 4.46 (к, $J=7.07$ Hz, 2H), 5.91 (шс, 1H), 7.30 (ддд, $J=8.15, 2.46, 0.76$ Hz, 1H), 7.44 т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.50-7.56 (м, 2H), 7.59 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.82-7.91 (м, 2H), 8.25 (дд, $J=7.83, 1.26$ Hz, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.76 (шс, 2H). ^{13}C ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 14.30, 35.68, 36.35, 42.54, 43.10, 43.21, 43.35, 48.09, 50.44, 58.11, 67.65, 70.45, 71.00, 78.90, 112.31, 117.02, 117.43, 118.81, 120.05, 125.12, 126.17, 127.71, 130.58, 133.31, 138.91, 142.03, 147.53, 158.91, 171.53.

Приклад 1.34: Отримання (S)-1-(3-(2-гідроксиетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 88). (Спосіб B)

Стадія A: Отримання (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамату.

До розчину (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилата (39,8 г, 101,9 ммоль) у MeOH (254,8 мл) під балонним H_2 додавали Pd/C (10,85 г, 10,19 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Після завершення реакції суміш фільтрували через прокладку з целіту®, промивали MeOH і концентрували. Залишок розтирали з EtOAc/Hex (10 %) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (21,02 г, 80 % вихід) у вигляді гуми жовтого кольору. PXMC $m/z=257.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 1.37 (с, 9H), 1.41 (т, $J=5.68$ Hz, 2H), 1.52 (дд, $J=6.69, 3.41$ Hz, 3H), 1.96 (дд, $J=12.63, 8.34$ Hz, 1H), 2.52-2.58 (м, 2H), 2.72-2.84 (м, 2H), 3.41 (дд, $J=8.59, 6.57$ Hz, 1H), 3.83 (дд, $J=8.59, 6.82$ Hz, 1H), 3.92-4.08 (м, 1H), 6.99 (шс, 1H).

Стадія B: Отримання (R)-трет-бутил (8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат.

До розчину (R)-трет-бутил 1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-ілкарбамату (21.02 г, 82.00 ммоль) в CH_2Cl_2 (370 мл) під нітрогеном додавали DIEA (14,28 мл, 82,00 ммоль) при 0° С з подальшим додаванням через крапельну воронку розчину хінолін-3-сульфонілхлориду (20,54 г, 90,20 ммоль) в CH_2Cl_2 . Реакційну суміш повільно підігрівали до кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції суміш промивали водою і потім розсолом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з гексаном з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (42,31 г, 112 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PXMC $m/z=448.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 1.34 (с, 9H), 1.53 (дд, $J=13.01, 6.44$ Hz, 1H), 1.62 (т, $J=4.29$ Hz, 2H), 1.71 (т, $J=4.55$ Hz, 2H), 1.91 (дд, $J=12.88, 8.34$ Hz, 1H), 2.65-2.83 (м, 2H), 3.31-3.39 (м, 2H), 3.72 (дд, $J=8.84, 6.57$ Hz, 1H), 3.87-4.01 (м, 1H), 6.99 (д, $J=5.81$ Hz, 1H), 7.81 (ддд, $J=8.15, 7.01, 1.01$ Hz, 1H), 8.00 (ддд, $J=8.46, 6.95, 1.52$ Hz, 1H), 8.17 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.29 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 8.92 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.13 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Стадія C: Отримання (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміна.

До розчину (R)-трет-бутил (8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамату (42.52 г, 95.01 ммоль) в CH_2Cl_2 (237.5 мл) повільно додавали TFA (79 мл, 1,032 моль) при 0° С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. Після завершення реакції суміш концентрували. Червоно-коричневий масляний залишок розтирають з МТВЕ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (30,34 г, 92 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. PXMS $m/z=348.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1.45 (дд, $J=13.01$, 5.68 Hz, 1H), 1.53-1.67 (м, 2H), 1.70-1.84 (м, 2H), 1.94 (дд, $J=13.01$, 7.71 Hz, 1H), 2.65-2.80 (м, 2H), 3.16-3.45 (м, 3H), 3.53 (дк, $J=7.71$, 5.68 Hz, 1H), 3.69 (дд, $J=9.09$, 6.06 Hz, 1H), 7.81 (тд, $J=7.58$, 1.01 Hz, 1H), 8.00 (тд, $J=8.46$, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (д, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.28 (д, $J=1.01$ Hz, 1H), 8.93 (д, $J=2.02$ Hz, 1H), 9.13 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Стадія D: Отримання (S)-1-(3-(2-гідроксиетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 88). (Спосіб BD)

Розчин (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанолу (15.23 г, 38.91 ммоль) та (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-аміну (27.04 г, 77.82 ммоль) в EtOH (160 мл) нагрівали при 70° С протягом 24 год. Після завершення реакції суміш концентрували. Залишок очищали з допомогою препаративної HPLC. Фракції об'єднували і нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO_3 . Леткі фракції упарюють, а потім водний шар екстрагували ІПС/ CH_2Cl_2 (10 %). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (9,70 г, 41 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. PXMS $m/z=606.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1.46 (дд, $J=12.63$ 5.31 Hz, 1H), 1.60 (т, $J=5.68$ Hz, 2H), 1.65-1.81 (м, 2H), 1.88 (дд, $J=12.25$, 7.20 Hz, 1H), 2.53-2.61 (м, 2H), 2.68-2.79 (м, 2H), 3.32-3.40 (м, 3H), 3.44 (т, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.62-3.73 (м, 3H), 3.78-3.86 (м, 1H), 3.89-3.95 (м, 1H), 3.98-4.04 (м, 1H), 4.86 (т, $J=5.56$ Hz, 1H), 5.02 (шс, 1H), 7.25 (ддд, $J=8.21$, 2.53, 0.88 Hz, 1H), 7.36 (т, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.43 (дд, $J=8.34$, 1.77 Hz, 1H), 7.52 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.81 (ддд, $J=8.15$, 7.01, 1.01 Hz, 1H), 8.00 (ддд, $J=8.46$, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.29 (дд, $J=8.46$, 0.88 Hz, 1H), 8.92 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.13 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Приклад 1.35: Отримання (2S)-1-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)пропан-2-ола (Сполука 334). (Спосіб C).

Стадія А: Отримання трет-бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамату.

Бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (4.1 г, 10.50 ммоль) розчиняли в MeOH (15 мл). Застосовували Pd/C (0,11 г, 1,05 ммоль) і подвійний балон водню (газу). Реакцію енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього часу реакція була завершена. Реакцію фільтрували через шар целюти. Розчинник повністю видаляли. Отримане в'язке масло повторно розчиняли в CH_2Cl_2 (30 мл). Додавали DIEA (2,74 мл, 15,75 ммоль), потім нафтален-2-сульфонілхлорид (2,62 г, 11,55 ммоль) (мали місце екзотермічна реакція і виділення пухирців). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі півгодини. Після цього часу реакція була завершена. Розчинник відганяли і залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,5 г, вихід 95,0 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS $m/z=447.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.34 (с, 9H), 1.48-1.56 (м, 1H), 1.56-1.63 (м, 2H), 1.64-1.74 (м, 2H), 1.85-1.94 (м, 1H), 2.59-2.72 (м, 2H), 3.25-3.33 (м, 3H), 3.67-3.75 (м, 1H), 3.88-3.99 (м, 1H), 6.97 (д, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.67-7.79 (м, 3H), 8.08 (д, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.17 (д, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.21 (д, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.42 (д, $J=1.4$ Hz, 1H).

Стадія В: Отримання трет-бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-оксиран-2-ілметил)карбамату.

трет-Бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат (2.0 г, 4.48 ммоль) розчиняли в ДМФА (6 мл; розчин залишився трохи мутним). Гідрид натрію (0,32 г, 13,44 ммоль) додавали при кімнатній температурі (спостерігали утворення пухирців). Реакційну суміш перемішували півгодини при кімнатній температурі. Потім до розчину при перемішуванні додавали (S)-2-(хлорометил)оксиран (2,07 г, 22,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Після цього часу реакція пройшла на близько 50 % за даними ТШХ-аналізу. Реакцію нагрівали на масляній бані до 40° С і перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Після цього часу початковий матеріал був витрачений. Реакцію охолоджували і розбавляли EtOAc (20 мл). Реакційну суміш виливають у ділільну ліжку з H_2O (30 мл) і екстрагують EtOAc. Об'єднаний органічний шар сушили, концентрували і залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1.47 г, 2.63 ммоль, 58.8 % вихід) у вигляді спіненої твердої речовини білого кольору. PXMS $m/z=503.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1.37 (с, 9H), 1.50-1.81 (м, 5H), 1.88-

1.99 (м, 1H), 2.41-2.48 (м, 1H), 2.57-2.75 (м, 3H), 2.92-3.00 (м, 1H), 3.23-3.43 (м, 3H), 3.43-3.50 (м, 1H), 3.52-3.59 (м, 1H), 3.63-3.73 (м, 1H), 4.35-4.51 (м, 1H), 7.66-7.79 (м, 3H), 8.09 (д, J=7.9Hz, 1H), 8.17 (д, J=8.8Hz, 1H), 8.21 (д, J=8.0Hz, 1H), 8.43 (с, 1H).

5 Стадія С: Отримання (2S)-1-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 334).

трет-Бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-оксиран-2-ілметил)карбамат (10 мг, 19.90 мкмоль), 4-(метилсульфоніл)фенол (4,11 мг, 23,87 мкмоль) і карбонат калію (8,25 мг, 59,69 мкмоль) розчиняли / суспендували в ДМФА (0,2 мл). Реакцію нагрівали до 100° С протягом ночі. Суміш фільтрували через шар целіту®. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС, отримуючи трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(4-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-(нафталін-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат. Після ліофілізації матеріал розчиняли в ACN (1,5 мл). Додавали 4N HCl в діоксані (100 мкл, 0,400 ммоль) і реакцію залишали стояти, поки Вос-група не була повністю розщеплена. Розчинники повністю видаляли, і отриманий матеріал розчиняли в ACN (0,2 мл) і H₂O (0,5 мл), заморожували і знову ліофілізували, отримуючи HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки Через присутність домішки, що спостерігається в РХ/МС після стадії ліофілізації, матеріал знову очищають препаративною РХ/МС з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,3 мг, 23,8 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору (TFA сіль). РХМС m/z=575.4 [M+H]⁺.

20 Приклад 1.36: Отримання (2S)-1-(3-(етилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 15).

Стадія А: Отримання трет-бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-оксиран-2-ілметил)карбамату.

трет-Бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат (1.5 г, 3.36 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (12 мл) під N₂, отримуючи прозорий безбарвний розчин. Додавали гідрид натрію (0,61 г, 15,12 ммоль). Сірувату суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. з наступним додаванням (S)-2-(хлорометил)оксирана (1,32 мл, 16,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при N₂ протягом 2 годин. Реакцію гасять водою, потім виливають у насичений водний розчин NaHCO₃ (25 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (3х). Об'єднаний органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (323 мг, 22 % вихід). РХМС m/z=503.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.44 (с, 9H), 1.56-1.69 (м, 1H), 1.69-1.88 (м, 4H), 1.97-2.05 (м, 1H), 2.50 (дт, J=4.80, 2.40 Hz, 1H), 2.72-2.77 (м, 1H), 2.77-2.88 (м, 2H), 2.98-3.07 (м, 1H), 3.32-3.38 (м, 2H), 3.38-3.50 (м, 2H), 3.56 (дд, J=14.78, 1.89 Hz, 1H), 3.70-3.81 (м, 1H), 4.49 (шс, 1H), 7.63-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, J=8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.08 (д, J=8.34 Hz, 2H), 8.37 (д, J=1.26 Hz, 1H).

Стадія В: Отримання (2S)-1-(3-(етилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ола (Сполука 15).

40 Розчин трет-бутил (8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-оксиран-2-ілметил)карбамату (15 мг, 29.84 мкмоль) в ДМФА (0,2 мл) додавали в 5 мл сцинтиляційний флакон, що містить 3-(етилсульфоніл)фенол (10,28 мг, 59,69 мкмоль) і K₂CO₃ (12,37 мг, 89,53 мкмоль). Реакційну суміш нагрівали при 70° С протягом ночі. Після завершення реакції суміш фільтрували через прокладку з целіту®, потім концентрували. Залишок очищали мас-спрямованою препаративною-BEPX, отримуючи трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(етилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат. РХМС m/z=689.4 [M+H]⁺.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(етилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат в ACN (2 мл) додавали 4N HCl (в діоксані, 75 мкл, 0,30 ммоль). Реакцію обережно струшували протягом 2 год. при кімнатній температурі і концентрували. Залишок очищали мас-спрямованою препаративною-BEPX з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (8,1мг, 39 % вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХМС m/z=589.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.20 (т, J=8.00 Hz, 3H), 1.67 (дд, J=10.86, 4.29 Hz, 1H), 1.75-1.96 (м, 4H), 2.28 (ддд, J=13.58, 8.02, 2.40 Hz, 1H), 2.73-2.90 (м, 2H), 3.06-3.29 (м, 4H), 3.49 (т, J=12.63 Hz, 2H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.92-4.03 (м, 2H), 4.04-4.13 (м, 2H), 4.18-4.27 (м, 1H), 7.29 (ддд, J=8.08, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (т, J=4.00 Hz, 1H), 7.48-7.52 (м, 1H), 7.55 (т J=8.00 Hz, 1H), 7.68 (кд, J=8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (дд J=8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.08 (д, J=8.84 Hz, 2H), 8.38 (д, J=1.52 Hz, 1H).

60 Приклад 1.37: Отримання (2S)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ола (Сполука 1). (Спосіб D)

(S)-2-((3-(Метилсульфоніл)фенокси)метил)оксиран (20 мг, 87.62 мкмоль) та 8-(нафтаген-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-амін (33.39 мг, 96.38 мкмоль, отриманий з бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату використовуючи аналогічний спосіб до того, що описаний в Прикладі 1.2, Стадія А і В) розчиняли в EtOH (2,5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60° С протягом ночі. Після того, як реакцію завершили і охолодили до кімнатної температури, її концентрували і очищали методом прямої препаративної-ВЕРХ, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (7 мг, 12 % вихід)... РХМС $m/z=575.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.31-1.38 (м, 1H), 1.61-1.72 (м, 1H), 1.77-1.96 (м, 4H), 2.29 (дд, $J=13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.74-2.91 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 3.44-3.55 (м, 4H), 3.79-3.87 (м, 1H), 3.93-4.03 (м, 2H), 4.09 (д, $J=4.80$ Hz, 2H), 4.20-4.29 (м, 1H), 7.26-7.33 (м, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.55 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 7.62-7.74 (м, 2H), 7.77 (д, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.01 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.09 (д, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.38 (с, 1H).

Приклад 1.38: Отримання (S)-1-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ола (Сполука 154). (Спосіб Е)

Стадія А: Отримання (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилата.

Розчин (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксирану (7.63 г, 30.00 ммоль) та (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (17.42 г, 60.01 ммоль) в EtOH (150 mL) нагрівали при 70° С протягом ночі. Після завершення реакції суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням (R)-бензил 3-(((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилата (6.34 г, 61 % вихід). РХМС $m/z=545.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.00-1.09 (м, 2H), 1.32-1.39 (м, 2H), 1.46-1.58 (м, 1H), 1.60-1.74 (м, 2H), 1.79 (дд, $J=13.14, 5.81$ Hz, 2H), 2.10-2.17 (м, 1H), 2.48 (тт, $J=7.96, 4.93$ Hz, 1H), 2.92-3.09 (м, 2H), 3.35 (к, $J=10.78$ Hz, 2H), 3.61-3.70 (м, 1H), 3.70-3.81 (м, 2H), 3.84-3.92 (м, 1H), 4.01-4.14 (м, 3H), 4.21-4.31 (м, 1H), 5.13 (с, 2H), 7.17 (ддд, $J=7.89, 2.46, 1.26$ Hz, 1H), 7.28-7.39 (м, 5H), 7.40-7.55 (м, 3H).

До розчину (R)-бензил 3-(((S)-3-(3-(циклопропіл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (6.34 г, 11.63 ммоль) в CH_2Cl_2 (150.0 мл) додавали DIEA (3,7 мл, 21,2 ммоль) і $(BOC)_2O$ (4,4 г, 20,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (5.81 г). РХМС $m/z=645.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.00-1.08 (м, 2H), 1.31-1.39 (м, 2H), 1.50 (с, 10H), 1.63-1.76 (м, 3H), 1.82 (дд, $J=13.01, 8.21$ Hz, 1H), 2.09 (дд, $J=12.88, 8.59$ Hz, 1H), 2.41-2.52 (м, 1H), 3.27-3.54 (м, 4H), 3.66-3.79 (м, 2H), 3.80-3.90 (м, 1H), 3.92-4.07 (м, 3H), 4.11-4.20 (м, 1H), 4.57-4.69 (м, 1H), 5.14 (с, 2H), 7.16 (ддд, $J=8.02, 2.59, 1.26$ Hz, 1H), 7.29-7.40 (м, 5H), 7.42 (т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.45-7.54 (м, 2H).

Стадія В: Отримання трет бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату

До розчину (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (5.80 г, 9.00 ммоль) в MeOH (45 мл) під нітрогеном додавали Pd/C (0,96 г, 0,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері H_2 (балон). Після завершення реакції суміш фільтрували через шар целю® і промивали MeOH. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,6 г, 100 % вихід) у вигляді білої піни РХМС $m/z=511.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.00-1.09 (м, 2H), 1.32-1.38 (м, 2H), 1.50 (с, 9H), 1.56-1.80 (м, 6H), 2.13 (дд, $J=12.88, 8.84$ Hz, 1H), 2.46 (тт, $J=7.96, 4.80$ Hz, 1H), 2.71-2.81 (м, 2H), 2.93-3.07 (м, 2H), 3.38-3.56 (м, 2H), 3.76-3.87 (м, 1H), 3.93-4.07 (м, 3H), 4.12-4.20 (м, 1H), 4.59-4.71 (м, 1H), 7.16 (ддд, $J=7.83, 2.53, 1.52$ Hz, 1H), 7.42 (т, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.45-7.55 (м, 2H).

Стадія С: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-(1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (1.96 г, 3.84 ммоль) в CH_2Cl_2 (19.18 мл) додавали DIEA (0,80 мл, 4,60 ммоль) і 1-метил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид (1,10 г, 4,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції суміш концентрували. Залишок потім очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,5 г, вихід 90 %). РХМС $m/z=723.6$ $[M+H]^+$.

Стадія D: Отримання (S)-1-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 154).

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл((R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (2,5 г, 3,46 ммоль) в ДХМ (19 мл) додавали TFA (7 мл, 91,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували. Залишок розбавляли водою. Суміш нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO_3 , потім екстрагували ІПС/ДХМ (10 %). Органічний шар промивали водою і розсоллом, потім сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,1 г, 88 % вихід) у вигляді піни. РХМС $m/z=623.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1.00-1.07 (м, 2H), 1.09-1.13 (м, 2H), 1.47 (дд, $J=12.76$, 5.43 Hz, 1H), 1.56-1.61 (м, 2H), 1.67 (дд, $J=10.61$, 4.29 Hz, 1H), 1.72-1.80 (м, 1H), 1.89 (дд, $J=12.76$, 7.45 Hz, 1H), 2.53-2.68 (м, 4H), 2.87 (дд, $J=12.63$, 3.03 Hz, 1H), 2.91 (с, 3H), 3.23 (дд, $J=10.74$, 5.94 Hz, 2H), 3.33-3.43 (м, 4H), 3.75 (дд, $J=8.59$, 5.81 Hz, 1H), 3.80-3.88 (м, 1H), 3.91-3.98 (м, 1H), 4.02-4.07 (м, 1H), 4.45 (т, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.96-5.06 (м, 1H), 7.02 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.28 (дд, $J=7.83$, 2.02 Hz, 1H), 7.35 (т, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.43 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.55 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.71 (д, $J=2.02$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 6.51, 25.39, 33.55, 35.28, 36.97, 38.42, 41.06, 44.42, 44.81, 48.12, 50.51, 59.71, 66.69, 67.80, 68.45, 71.71, 80.99, 114.62, 117.44, 121.12, 121.26, 129.23, 131.54, 132.03, 135.13, 143.44, 154.96, 160.46.

Приклад 1.39: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етилхінолін-4(1H)-ону (Сполука 297).

Стадія A: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл((R)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл((R)-1-окса-8-азаспіро [4,5]декан-3-іл)карбамату (294 мг, 0.58 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали DIEA (0,22 мл, 1,26 ммоль) і потім 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид (0,27 г, 0,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. РХМС $m/z=746.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етилхінолін-4(1H)-ону (Сполука 297).

трет-Бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл((R)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат (з попередньої Стадії) перемішували в TFA/ДХМ (14 %, 5мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної ВЕРХ. Об'єднані фракції нейтралізували водним NaHCO_3 , після чого MeCN видаляли під тиском. Водний шар екстрагували ІПС/ДХМ (10 %, 2×150 мл). Об'єднаний органічний шар промивали розсоллом, потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в ACN (14 мл), потім додавали HCl (4N в діоксані, 2,3 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. з наступним додаванням води (21 мл). Суміш потім ліофілізували з отриманням розчиняли в CH_2Cl_2 (550 мл), потім охолоджували до 0°C . Додавали DIEA (37,89 мкл, 217,5 ммоль) і $(\text{BOC})_2\text{O}$ (71,21 г, 326,3 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі. Суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (22,1 г, вихід 61 %) у вигляді жовтої піни (356 мг, 86 % вихід). РХМС $m/z=646.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1.00-1.08 (м, 2H), 1.08-1.15 (м, 2H), 1.38 (т, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.51-1.60 (м, 1H), 1.62-1.70 (м, 1H), 1.72-1.84 (м, 3H), 2.20 (дд, $J=13.39$, 8.08 Hz, 1H), 2.87 (тт, $J=7.80$, 4.83 Hz, 1H), 2.93-3.04 (м, 1H), 3.05-3.22 (м, 3H), 3.29-3.42 (м, 2H), 3.78-3.87 (м, 1H), 3.87-3.99 (м, 2H), 4.07 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 4.14-4.23 (м, 1H), 4.46 (к, $J=7.07$ Hz, 2H), 7.31 (дд, $J=8.08$, 1.77 Hz, 1H), 7.38 (т, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.48 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.53 (ддд, $J=7.96$, 6.32, 1.64 Hz, 1H), 7.58 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.82-7.92 (м, 2H), 8.24 (д, $J=1.26$ Hz, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.96 (шс, 1H), 9.09 (шс, 1H).

Приклад 1.40: Отримання 2-(3-((S)-2-гідрокси-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропокси)фенілсульфоніл)ацетаміду (Сполука 123). (Спосіб E2)

Стадія A: Отримання (R)-бензил 3-(((S)-3-(3-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбамату.

Розчин (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)ацетаміду (14.75 г, 54.38 ммоль) та (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (62.5 г, 98.8 ммоль) в EtOH (550 мл) нагрівали при 70 °C протягом 40 годин. Після завершення реакції і охолодження до кімнатної температури суміш концентрували. Залишок використовували в наступній стадії без очищення. РХМС $m/z=562.4$ $[M+H]^+$.

Стадія В: Отримання (R)-бензил 3-(((S)-3-(3-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

(R)-Бензил 3-(((S)-3-(3-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат з попередньої стадії розчиняли в CH_2Cl_2 (550 мл), потім охолоджували до 0° C. Додавали DIEA (37,89 мл, 217,5 ммоль) і $(BOC)_2O$ (71,21 г, 326,3 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі. Суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (22,1 г, вихід 61 %) у вигляді жовтої піни. РХМС $m/z=662.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.50 (с, 10H), 1.64-1.85 (м, 4H), 2.09 (дд, $J=13.14$, 8.84 Hz, 1H), 3.29-3.55 (м, 4H), 3.68-3.87 (м, 3H), 3.92-4.01 (м, 4H), 4.02-4.08 (м, 1H), 4.11-4.19 (м, 1H), 4.61-4.71 (м, 1H), 5.13 (с, 2H), 5.58-5.93 (м, 1H), 6.62-6.73 (м, 1H), 7.21 (ддд, $J=7.83$, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.30-7.39 (м, 5H), 7.43 (т, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.48-7.58 (м, 2H).

Стадія С: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину (R)-бензил 3-(((S)-3-(3-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (22.1 г, 32.40 ммоль) в MeOH (324 мл) під N_2 додавали Pd/C (3,45 г, 3,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері балонного H_2 . Суміш пропускали через шар целіту® і промивали MeOH. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (17,6 г, 103 % вихід) у вигляді білої піни, яку використовували в наступній стадії без очищення... РХМС $m/z=528.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.50 (с, 9H), 1.54-1.69 (м, 2H), 1.71-1.83 (м, 3H), 2.10 (дд, $J=13.01$, 8.97 Hz, 1H), 2.72-2.88 (м, 2H), 3.00 (ддд, $J=17.27$, 8.56, 8.40, 4.17 Hz, 2H), 3.38-3.56 (м, 2H), 3.66-3.85 (м, 1H), 3.92-4.09 (м, 5H), 4.10-4.18 (м, 1H), 4.58-4.73 (м, 1H), 6.19-6.51 (м, 1H), 6.75 (шс, 1H), 7.22 (дд, $J=7.58$, 2.53 Hz, 1H), 7.44 (т, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.48-7.58 (м, 2H).

Стадія D: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (15.93 г, 30.20 ммоль) в CH_2Cl_2 (151 мл) під нітрогеном додавали DIEA (7,89 мл, 45,29 ммоль) і хінолін-3-сульфонілхлорид (8,25 г, 36,23 ммоль) порційно при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (18,89 г, 87 % вихід) у вигляді світло-жовтої піни... РХМС $m/z=719.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.47 (с, 9H), 1.56-1.73 (м, 1H), 1.75-1.84 (м, 2H), 1.85-1.94 (м, 2H), 2.05 (дд, $J=13.14$, 8.84 Hz, 1H), 2.75-2.90 (м, 2H), 3.30-3.42 (м, 1H), 3.42-3.49 (м, 1H), 3.56-3.76 (м, 3H), 3.77-3.84 (м, 1H), 3.88-3.96 (м, 1H), 3.97-4.04 (м, 3H), 4.07-4.15 (м, 1H), 4.58 (кв, $J=7.52$ Hz, 1H), 5.81 (шс, 1H), 6.75 (шс, 1H), 7.18 (ддд, $J=7.83$, 2.65, 1.39 Hz, 1H), 7.39 (т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.47-7.57 (м, 2H), 7.71 (ддд, $J=8.15$, 7.01, 1.26 Hz, 1H), 7.91 (ддд, $J=8.53$, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 7.99 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.22 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.65 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.20 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Стадія E: Отримання 2-(3-((S)-2-гідрокси-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропокси)фенілсульфоніл)ацетаміда (Сполука 123).

трет-Бутил ((S)-3-(3-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат з попередньої стадії (18.89 г, 26.28 ммоль) розчиняли в діоксані (100 мл), отримуючи прозорий жовтий розчин при 0° C. Повільно при інтенсивному перемішуванні додавали 4N HCl (в діоксані, 35 мл, 140 ммоль). Утворився жовтий згусток; реакційну колбу видаляли з крижаної бані; потім її обробляли ультразвуком, щоб розбити згусток, після чого продовжили перемішування при кімнатній температурі. Утворюється біла тверда речовина, що збирається і відповідає зазначеній в заголовку сполуці (16,18 г, 87 % вихід). РХМС $m/z=619.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ м.ч. 1.57-1.74 (м, 2H), 1.74-1.86 (м, 3H), 2.16 (дд, $J=13.39$, 8.08 Hz, 1H), 2.68-2.82 (м, 2H), 2.90-3.01 (м, 1H), 3.04-3.15 (м, 1H), 3.3-3.45 (м, 2H), 3.72-3.80 (м, 1H), 3.82-3.93 (м, 2H), 4.04 (д, $J=4.80$ Hz, 2H), 4.14-4.22 (м, 1H), 4.25 (с, 2H), 4.71 (шс, 2H), 7.26-7.33 (м, 2H), 7.39 (т, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.46 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.55 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.60 (шс, 1H), 7.81 (тд, $J=7.58$, 1.01 Hz, 1H), 8.01 (ддд, $J=8.46$, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (д, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.29 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 8.94 (д, $J=1.77$

Hz, 1H), 9.00 (шс, 1H), 9.11-9.21 (м, 2H). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ м. ч. 5.09, 37.00, 41.12, 44.33, 44.76, 50.34, 59.77, 62.50, 66.61, 68.35, 71.57, 80.99, 115.36, 122.02, 122.29, 128.33, 129.58, 130.06, 130.84, 131.61, 131.82, 134.46, 139.42, 141.86, 148.02, 149.86, 160.26, 166.00.

Приклад 1.41: Отримання (S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро

[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 163). (Спосіб F)

Стадія А: Отримання (S)-бензил 3-(((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

(S)-1-((3-(Оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол (380 мг, 1.34 ммоль) та (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (0.70 г, 2.41 ммоль) розчиняли в EtOH (10 мл). Реакцію нагрівали при 80° С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=575.6 [M+H]⁺.

Стадія: Отримання (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину (S)-бензил 3-(((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату в CH₂Cl₂ (20 мл) додавали DIEA (1.397 мл, 8.019 ммоль) і (BOC)₂O (1.167 г, 5.346 ммоль) при кімнатній температурі. Після завершення реакції, за ТШХ контролем, реакцію гасять водою. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3х). Органічні шари об'єднували і промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (720 мг, 72,1 % вихід). РХМС m/z=675.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CDCl₃) δ м.ч. 1.04-1.08 (м, 2H), 1.44-1.47 (м, 1H), 1.49 (с, 9H), 1.61-1.64 (м, 2H), 1.65-1.73 (м, 4H), 1.77-1.84 (м, 1H), 2.08 (дд, J=8.85, 12.87 Hz, 1H), 3.30-3.40 (м, 2H), 3.44-3.51(т, J=4.20 Hz, 1H), 3.66 (с, 2H), 3.68-3.75 (м, 2H), 3.81 (дд, J=5.63, 9.65 Hz, 1H), 3.91-4.06 (м, 3H), 4.09-4.15 (м, 1H), 4.62 (т, J=6.98 Hz, 1H), 5.12 (с, 2H), 7.18-7.21 (м, 1H), 7.28-7.36 (м, 5H), 7.41-7.42 (м, 1H), 7.46-7.52 (м, 2H).

Стадія С: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

У круглодонну колбу ємністю 50 мл з мембраною поміщали Pd/C (0,142 г, 1,336 ммоль) і посудину відкачували і продували аргонном. До цього додали MeOH (20 мл), а потім додавали (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (720 мг, 0.963 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 хв., промивали водородом і перемішували при кімнатній температурі під балонним водородом протягом 5 год. Суміш фільтрували через шар целіту і промивали MeOH. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (620 мг, 85,1 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору і використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=541.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.11 (м, 2H), 1.47 (с, 9H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.53-1.64 (м, 1H), 1.65-1.75 (м, 1H), 1.75-1.85 (м, 2H), 2.06-2.15 (м, 2H), 2.80-2.91 (м, 2H), 2.95-3.08 (м, 2H), 3.25-3.36 (м, 1H), 3.57 (дд, J=5.22, 15.09 Hz, 1H), 3.73 (с, 2H), 3.83 (дд, J=7.55, 9.29 Hz, 1H), 3.94-4.05 (м, 2H), 4.05-4.11 (м, 1H), 4.14-4.20 (м, 1H), 4.52 (кв, J=7.58 Hz, 1H), 7.29 (ддд, J=7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45-7.56 (м, 3H).

Стадія D: Отримання трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-етоксифеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

До розчинутрет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (380 мг, 0.703 ммоль) в CH₂Cl₂ (3.0 мл) додавали DIEA (0,122 мл, 0,703 ммоль) з наступним додаванням 5-бром-2-етоксибензен-1-сульфонілхлорида (0,211 г, 0,703 ммоль) при 0° С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували і залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,521 г, вихід 86 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS m/z=803.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CDCl₃) δ м.ч. 1.05-1.08 (м, 2H), 1.45 (т, J=7.00 Hz, 3H), 1.49 (с, 9H), 1.58-1.65 (м, 3H), 1.71-1.86 (м, 5H), 2.07 (дд, J=8.62, 12.93 Hz, 1H), 3.04-3.14 (м, 2H), 3.46 (д, J=3.72 Hz, 2H), 3.53-3.58 (м, 2H), 3.66 (с, 2H), 3.77 (дд, J=6.03, 9.48 Hz, 1H), 3.91 (дд, J=6.90, 9.48 Hz, 1H), 3.96-4.04 (м, 2H), 4.09-4.15 (м, 3H), 4.55-4.62 (м, 1H), 6.86 (д, J=8.84 Hz, 1H), 7.18 (дт, J=2.31,

7.17 Hz, 1H), 7.40-7.41 (м, 1H), 7.46-7.52 (м, 2H), 7.56 (дд, J=2.54, 8.80 Hz, 1H), 8.00 (д, J=2.52 Hz, 1H).

Стадія Е: Отримання трет-бутил ((S)-8-((4'-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-4-етокси-1,1'-біфеніл)-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-етоксифеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (0.521 г, 0.604 ммоль) в EtOH/H₂O (4.5 мл, у співвідношенні 2:1) додавали карбонат калію (97.14 мг, 0.703 ммоль), Pd(dppf)₂ комплекс с ДХМ (0.578 г, 0.703 ммоль) та (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)бороноу кислоту (0.176 г, 0.703 ммоль). Реакцію нагрівали до 80° С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою (3х) і сольовим розчином, потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (440 мг, 61,5 % вихід) у вигляді твердої речовини кольору. РХМС m/z=930.6 [M+H]⁺.

Стадія F: Отримання (S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 163).

трет-Бутил((S)-8-((4'-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-4-етокси-1,1'-біфеніл)-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат (380 мг, 0.409 ммоль) розчиняли в MeOH (1,0 мл) з наступним додаванням HCl (4N в діоксані, 1,5 мл, 6,128 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до тих пір, поки Вос-групи не були розщеплені (~ 30 хв). Суміш концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної ВЕРХ. Об'єднані фракції концентрували і залишок розчиняли у воді і нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃ (pH~8). Водний шар екстрагували 5 % MeOH/CH₂Cl₂ (3х). Органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в MeOH (1,0 мл) і додавали HCl (4N в діоксані, 1,532 мл, 6,128 ммоль). Розчин витримували протягом 1 години, концентрували, потім ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (263 мг, 80,2 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=730.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.10 (м, 2H), 1.48 (т, J=7.00 Hz, 3H), 1.49-1.51 (м, 2H), 1.61-1.68 (м, 1H), 1.79-1.92 (м, 4H), 2.36 (дд, J=8.09, 13.75 Hz, 1H), 3.08-3.21 (м, 3H), 3.32-3.36 (м, 1H), 3.53-3.61 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.94 (дд, J=4.05, 9.71 Hz, 1H), 4.01-4.08 (м, 1H), 4.08-4.14 (м, 3H), 4.16 (с, 2H), 4.26 (к, J=7.00 Hz, 2H), 4.24-4.31 (м, 1H), 7.30 (д, J=8.72 Hz, 1H), 7.28-7.32 (м, 1H), 7.47-7.52 (м, 3H), 7.55 (д, J=7.20 Hz, 2H), 7.69 (д, J=8.24 Hz, 2H), 7.87 (дд, J=2.32, 8.71 Hz, 1H), 8.08 (д, J=2.36 Hz, 1H).

Приклад 1.42: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропіл)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)сульфоніл)-1-етил-8-флуорохінолін-4(1H)-ону. (Сполука 333). (Спосіб G)

Стадія А: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропіл)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((8-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропіл)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (50 мг, 97.92 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3.26 мл) під нітрогеном додавали DIEA (34,11 мкл, 0,20 ммоль) і 8-флуор-4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлорид (28,18 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення. Потім її концентрували і очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (76 мг, 95 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=736.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.01-1.09 (м, 2H), 1.18-1.23 (м, 2H), 1.32-1.36 (м, 1H), 1.45 (с, 9H), 1.57-1.65 (м, 1H), 1.69-1.76 (м, 1H), 1.79 (т, J=5.94 Hz, 2H), 1.86 (дд, J=12.63, 8.08 Hz, 1H), 2.07 (дд, J=12.63, 8.59 Hz, 1H), 2.66 (тт, J=7.83, 4.80 Hz, 1H), 3.21-3.28 (м, 3H), 3.42-3.56 (м, 3H), 3.85-3.92 (м, 1H), 3.94-4.08 (м, 3H), 4.11-4.19 (м, 1H), 4.52 (дд, J=13.89, 7.07 Hz, 1H), 7.27 (ддд, J=8.15, 2.59, 1.14 Hz, 1H), 7.42 (т, J=2.27 Hz, 1H), 7.43-7.53 (м, 3H), 7.60 (ддд, J=10.80, 7.89, 1.26 Hz, 1H), 8.08 (д, J=8.34 Hz, 1H), 8.47 (с, 1H).

Стадія В: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропіл)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропіл)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((8-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (76 мг, 0.10 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) під нітрогеном додавали DIEA (44,98 мкл, 0,258 ммоль). Реакційну

суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Потім додавали бромоетан (43,3 мкл, 0,77 ммоль). Реакцію нагрівали при мікрохвильовому опроміненні при 110° С протягом 4 год. Суміш очищали методом полупрепаративної ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (44 мг, 56 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС $m/z=764.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.01-1.08 (м, 2H), 1.17-1.23 (м, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.52 (т, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.61 (ддд, $J=13.39, 9.73, 3.92$ Hz, 1H), 1.73 (ддд, $J=13.52, 4.04, 3.92$ Hz, 1H), 1.79 (т, $J=5.81$ Hz, 2H), 1.86 (дд, $J=12.76, 8.21$ Hz, 1H), 2.07 (дд, $J=12.63, 8.59$ Hz, 1H), 2.66 (тт, $J=7.86, 4.77$ Hz, 1H), 3.20-3.30 (м, 3H), 3.41-3.57 (м, 3H), 3.83-3.91 (м, 1H), 3.94-4.08 (м, 3H), 4.11-4.21 (м, 1H), 4.45-4.61 (м, 3H), 7.27 (ддд, $J=8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.42 (т, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (м, 1H), 7.49-7.55 (м, 2H), 7.65 (ддд, $J=14.91, 8.08, 1.52$ Hz, 1H), 8.22 (дд, $J=8.08, 1.01$ Hz, 1H), 8.56 (с, 1H).

Стадія С: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етил-8-флуорохінолін-4(1H)-ону (Сполука 333).

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (33 мг, 44.85 μ моль) в ТГФ (2 мл) додавали HCl (2N в діоксані, 1 мл, 2.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали ДХМ (2 мл) до поліпшення розчинності і додавали 2N HCl (в діоксані, 0,5 мл). Після завершення реакції суміш концентрували і залишок очищали препаративною-ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (26,3 мг, 87 % вихід), яку потім перетворювали в її HCl сіль. РХМС $m/z=664.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.02-1.10 (м, 2H), 1.19-1.25 (м, 2H), 1.52 (т, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.59-1.70 (м, 1H), 1.77-1.91 (м, 4H), 2.35 (дд, $J=13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.67 (тт, $J=7.96, 4.80$ Hz, 1H), 3.17-3.30 (м, 4H), 3.52-3.65 (м, 2H), 3.90-3.97 (м, 1H), 3.98-4.06 (м, 1H), 4.06-4.15 (м, 3H), 4.21-4.30 (м, 1H), 4.55 (кд, $J=7.07, 3.03$ Hz, 2H), 7.30 (ддд, $J=7.89, 2.59, 1.39$ Hz, 1H), 7.45 (т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.49-7.59 (м, 3H), 7.67 (ддд, $J=14.91, 8.08, 1.52$ Hz, 1H), 8.22 (дд, $J=8.46, 1.14$ Hz, 1H), 8.58 (с, 1H). ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 6.42, 33.52, 35.72, 37.66, 41.14, 44.25, 44.68, 50.39, 59.86, 66.71, 68.37, 71.62, 81.65, 114.53, 119.17, 119.33, 120.17, 121.10, 121.38, 122.44, 122.48, 126.61, 126.68, 130.19, 130.57, 130.71, 132.02, 143.59, 145.09, 152.63, 155.12, 160.48, 174.52, 174.55.

Приклад 1.43: Отримання (S)-1-(3-(1,1-дифлуор-2-гідроксиетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 130).

Стадія А: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-((1,1-дифлуор-2-гідроксиетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

(S)-2,2-Дифлуор-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол (20 мг, 67.96 μ моль) та (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-амін (37.78 мг, 0.109 ммоль) розчиняли в EtOH (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 75° С протягом ночі. Суміш концентрували і залишок очищали флеш-хроматографією з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія В: Отримання (S)-1-(3-(1,1-дифлуор-2-гідроксиетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 130).

трет-Бутил ((S)-3-(3-((1,1-дифлуор-2-гідроксиетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат розчиняли в HCl (4N в діоксані, 0,34 мл, 1,36 ммоль) і витримували протягом 2 год. Суміш концентрували, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (25,5 мг, вихід 50,5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС $m/z=642.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.68-1.75 (м, 1H), 1.83-1.99 (м, 4H), 2.34 (дд, $J=7.24, 13.45$ Hz, 1H), 2.89-3.00 (м, 2H), 3.13-3.18 (м, 1H), 3.25-3.33 (м, 1H), 3.57-3.60 (м, 2H), 3.61-3.68 (м, 5H), 3.72-3.75 (м, 2H), 3.86-3.91 (м, 1H), 3.99-4.05 (м, 2H), 4.09-4.12 (м, 1H), 4.14 (т, $J=13.97$ Hz, 2H), 4.24-4.29 (м, 1H), 7.42-7.45 (м, 1H), 7.51 (шс, 1H), 7.59 (д, $J=7.76$ Hz, 1H), 7.63 (т, $J=7.76$ Hz, 1H), 7.94 (т, $J=7.50$ Hz, 1H), 8.16 (т, $J=7.54$ Hz, 1H), 8.27 (д, $J=8.52$ Hz, 1H), 8.35 (д, $J=8.20$ Hz, 1H), 9.21 (шс, 1H), 9.36 (шс, 1H).

Приклад 1.44: Отримання (S)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 3).

(S)-2-((3-(Метилсульфоніл)фенокси)метил)оксиран (8 мг, 35.05 μ моль) та (R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-амін (24.28 мг, 70.09 μ моль) були розчинені в EtOH (1.5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60° С протягом ночі. Після того, як реакцію завершили і охолодили до кімнатної температури, її концентрували і очищали методом мас-спрямованої препаративної-ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (15,1 мг, вихід 62 %). РХМС $m/z=575.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.60-1.71 (м, 1H), 1.76-1.95 (м, 4H), 2.29 (дд, $J=13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.73-2.91 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 3.11-3.16 (м, 1H), 3.25 (дд, $J=12.88, 3.03$ Hz, 1H), 3.43-3.55 (м, 2H), 3.80-3.88 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.04-4.13 (м, 2H), 4.17-4.27 (м, 1H),

7.25-7.33 (м, 1H), 7.49 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.55 (д, J=5.56 Hz, 2H), 7.68 (кд, J=8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (дд, J=8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.06-8.12 (м, 2H), 8.38 (д, J=1.26 Hz, 1H).

Приклад 1.45: Отримання (S)-1-(3-(метилсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-ола (Сполука 4).

(S)-2-((3-(Метилсульфоніл)фенокси)метил)оксиран (50 мг, 0.22 ммоль) та (S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-амін гідрохлорид (0.17 г, 0.44 ммоль) розчиняли в EtOH (3 мл) з наступним додаванням DIEA (83.94 мкл, 0.482 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60° С протягом ночі. Після завершення реакції її охолоджували до кімнатної температури, концентрували і потім очищали методом мас-прямої препаративної-ВЕРХ. Отриману сіль TFA ліофілізують і повторно розчиняють у MeOH. Розчин пропускали через картридж SCX і промивали 2N NH₃ в MeOH. До фільтрату додавали HCl (4N в діоксані, 400 мкл) і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (27 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=575.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.61-1.71 (м, 1H), 1.76-1.96 (м, 4H), 2.29 (дд, J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.73-2.89 (м, 2H), 3.05-3.15 (м, 4H), 3.27 (дд, J=12.88, 3.03 Hz, 1H), 3.44-3.56 (м, 2H), 3.78-3.86 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.04-4.13 (м, 2H), 4.18-4.26 (м, 1H), 7.25-7.32 (м, 1H), 7.49 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.54-7.58 (м, 2H), 7.63-7.74 (м, 2H), 7.77 (дд, J=8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.05-8.12 (м, 2H), 8.38 (д, J=1.52 Hz, 1H).

Приклад 1.46: Отримання (2S)-1-(8-(4'-((метиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 78). (Спосіб Н)

Стадія А: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

3 (S)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксирану та бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату, зазначена в заголовку сполука була отримана з використанням аналогічного способу тому, що описаний в Спосібі А, Стадія А, В, та С.

Стадія В: Отримання трет-бутил (8-((3-бромовеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамата (243 мг, 0.50 ммоль) в ТГФ (7 мл) під нітрогеном додавали DIEA (0,18 мл, 1,00 ммоль) і 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид (0,17 г, 0,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (313 мг, 89 % вихід) у вигляді білої піни... РХМС m/z=705.3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.44 (с, 9H), 1.57-1.67 (м, 1H), 1.71-1.79 (м, 1H), 1.79-1.87 (м, 2H), 1.98-2.05 (м, 1H), 2.77 (ддд, J=15.03, 11.87, 11.75 Hz, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.21-3.27 (м, 1H), 3.34-3.41 (м, 3H), 3.53 (дд, J=14.65, 4.55 Hz, 1H), 3.80-3.90 (м, 1H), 3.93-4.10 (м, 3H), 4.11-4.18 (м, 1H), 4.43-4.51 (м, 1H), 7.28 (дт, J=5.87, 3.00 Hz, 1H), 7.48 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.51-7.58 (м, 3H), 7.75 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.84 (д, J=8.08 Hz, 1H), 7.90 (т, J=1.77 Hz, 1H).

Стадія С: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-((4'-гідроксиметил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До мікрохвильового флакона ємністю 20 мл оснащеного магнітною мішалкою додавали Pd(dppf)₂, ДХМ (0,54 г, 0,65 ммоль) і (4-(гідроксиметил)феніл)боронову кислоту (59,34 мг, 0,39 ммоль). Розчин трет-бутил (8-((3-бромовеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл) фенокси)пропіл)карбамату (229 мкг, 0,33 ммоль) і розчин карбонату натрію(0,358 мл, 0,716 ммоль) додавали в реакційний флакон. Отриману суміш нагрівали при 90° С протягом ночі. Після завершення реакції її розбавляли EtOAc, потім промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Mg₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (209 мг, 87 % вихід).РХМС m/z=731.5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.43 (с, 9H), 1.56-1.69 (м, 1H), 1.70-1.79 (м, 1H), 1.79-1.89 (м, 2H), 1.95-2.10 (м, 2H), 2.74-2.85 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 3.16-3.27 (м, 1H), 3.35-3.44 (м, 2H), 3.46-3.55 (м, 1H), 3.70-4.07 (м, 4H), 4.09-4.18 (м, 1H), 4.42-4.51 (м, 1H), 4.67 (с, 2H), 7.21-7.31 (м, 1H), 7.45-7.54 (м, 5H), 7.63-7.72 (м, 3H), 7.72-7.77 (м, 1H), 7.92-8.00 (м, 3H).

Стадія D: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-((4'-((метиламіно)метил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-((4'-гідроксиметил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (10 мг, 13,68 мкмоль) в діоксані (1 мл) додавали метансульфонілхлорид (9,53 мкл, 123,15 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. На наступний день додавали метанамін (637,4

мкг, 20,52 мкмоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Після завершення реакції її гасили водою і очищали за допомогою мас-спрямованої препаративної-ВЕРХ. Цільові фракції ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС $m/z=744.4$ $[M+H]^+$.

5 Стадія Е: Отримання (2S)-1-(8-(4'-((метиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 78).

10 TFA сіль трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-(4'-((метиламіно)метил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату розчиняли в ACN (2 мл) і додавали HCl (4N в діоксані, 51,31 мкл, 0,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш потім концентрували і очищали препаративною-ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,8 мкг, 46 % вихід). РХМС $m/z=644.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.68 (м, 1H), 1.79-1.97 (м, 4H), 2.31 (ддд, $J=13.77, 8.21, 2.02$ Hz, 1H), 2.69-2.85 (м, 5H), 3.11 (с, 3H), 3.12-3.19 (м, 1H), 3.25-3.29 (м, 1H), 3.42-3.55 (м, 2H), 3.83-3.93 (м, 1H), 3.95-4.07 (м, 2H), 4.07-4.15 (м, 2H), 4.21-4.30 (м, 3H), 7.26-7.33 (м, 1H), 7.49 (т, $J=1.25$ Hz, 1H), 7.56 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 7.62 (д, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.74 (т, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.76-7.83 (м, 3H), 7.94-8.01 (м, 2H).

15 Приклад 1.47: Отримання (S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 320).

20 Стадія А: Отримання трет-бутил ((R)-8-((1H-піроло[3,2-b]піридин-6-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (30 мг, 61.91 μ моль) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали DIEA (12.94 μ L, 74.29 μ моль) та 1H-піроло[3,2-b]піридин-6-сульфонілхлорид (16.09 мг, 74.29 μ моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі під нітрогеном. Після завершення реакції суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (14 мг, 34 % вихід). РХМС $m/z=665.4$ $[M+H]^+$.

25 Стадія В: Отримання (S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 320).

30 трет-бутил ((R)-8-((1H-піроло[3,2-b]піридин-6-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат (14мг, 21.1 μ моль) розчиняли в ДХМ (3 мл) з наступним додаванням HCl (4N у діоксані, 0.2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Суміш концентрували з отриманням білої твердої речовини, яку потім розтирали з MeCN з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11,2 мг, 28 % вихід) у вигляді твердої речовини. РХМС $m/z=565.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ м.ч. 1.56-1.87 (м, 5H), 2.15 (дд, $J=13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.57-2.73 (м, 2H), 2.89-3.01 (м, 1H), 3.07-3.15 (м, 1H), 3.21 (с, 3H), 3.25-3.37 (м, 2H), 3.64-3.98 (м, 4H), 4.06 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 4.13-4.20 (м, 1H), 6.78 (шс, 1H), 7.29 (ддд, $J=8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.43 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.48-7.54 (м, 1H), 7.58 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 8.06 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 8.20 (шс, 1H), 8.68 (с, 1H), 8.95 (шс, 1H), 9.08 (шс, 1H), 12.05 (шс, 1H).

40 Приклад 1.48: Отримання (S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 321). (Спосіб ЕЗ)

Стадія А: Отримання трет-бутил ((R)-8-((1H-піроло[3,2-b]піридин-6-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

45 3 (S)-2-((3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксирану, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату та трет-бутил 6-(хлоросулфоніл)-1H-піроло[3,2-b]піридин-1-карбоксилату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі Е, Стадія А, В та С. РХМС $m/z=793.6$ $[M+H]^+$.

50 Стадія В: Отримання (S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу(Сполука 321).

3 трет-бутил ((R)-8-((1H-піроло[3,2-b]піридин-6-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі Г, Стадія С. РХМС $m/z=593.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.24 (д, $J=6.82$ Hz, 6H), 1.65-1.78 (м, 1H), 1.83-1.99 (м, 4H), 2.36 (дд, $J=13.64, 7.83$ Hz, 1H), 2.83-2.99 (м, 2H), 3.16 (дд, $J=12.63, 9.85$ Hz, 1H), 3.27 (д, $J=3.03$ Hz, 1H), 3.32-3.37 (м, 1H), 3.55-3.64 (м, 2H), 3.64-3.76 (м, 1H), 3.86-3.95 (м, 1H), 3.99-4.07 (м, 2H), 4.07-4.15 (м, 2H), 4.23-4.32 (м, 1H), 7.04 (д, $J=3.23$ Hz, 1H), 7.33 (дд, $J=8.34, 1.77$ Hz, 1H), 7.42 (т, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.48 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.57 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 8.42 (д, $J=3.28$ Hz, 1H), 8.86 (с, 1H), 9.05 (д, $J=1.26$ Hz, 1H).

Приклад 1.49: Отримання 1-етил-8-флуор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 322).

Стадія А: Отримання трет-бутил ((R)-8-((8-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

З трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (40.0 мг, 82.54 μ моль) та 8-флуор-4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлориду зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі G, Стадія А. РХМС $m/z=710.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.45 (с, 9H), 1.61 (ддд, $J=13.39, 5.18, 4.93$ Hz, 1H), 1.69-1.77 (м, 1H), 1.80 (т, $J=8$ Hz, 2H), 1.86 (дд, $J=12.63, 8.08$ Hz, 1H), 2.08 (дд, $J=12.76, 8.46$ Hz, 1H), 3.09 (с, 3H), 3.22-3.29 (м, 3H), 3.42-3.56 (м, 4H), 3.85-3.92 (м, 1H), 3.96-4.08 (м, 3H), 4.12-4.19 (м, 1H), 4.47-4.57 (м, 1H), 7.28 (дт, $J=7.39, 2.24$ Hz, 1H), 7.43-7.55 (м, 4H), 7.61 (ддд, $J=10.80, 8.02, 1.14$ Hz, 1H), 8.08 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.47 (с, 1H).

Стадія В: Отримання 1-етил-8-флуор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 322).

До розчину трет-бутил ((R)-8-((8-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (48 мг, 67.62 μ моль) в ДМФА (2 мл) додавали йодоетан (81,13 мкл, 1,01 ммоль) і DIEA (0,18 мкл, 1,01 ммоль). Реакцію нагрівали при 120° С протягом 2,5 год. Після завершення реакції її розбавляли в EtOAc, потім промивали водою (2х) і розсолем. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі, отримуючи трет-бутил ((R)-8-((1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат. РХМС $m/z=738.6$ $[M+H]^+$.

трет-Бутил ((R)-8-((1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат з попередньої стадії розчиняли в EtOAc (2 мл) з наступним додаванням HCl (4N в діоксані, 0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Суміш концентрували і залишок очищали за допомогою ВЕРХ з отриманням TFA солі зазначеної в заголовку сполуки. Сіль TFA ліофілізували, потім нейтралізували. Отриманий матеріал розчиняли в EtOAc (2 мл) і обробляли HCl (4N в діоксані, 0,1 мл). Суміш концентрували з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки (36,2 мг, 75 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС $m/z=638.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ м.ч. 1.40 (т, $J=6.69$ Hz, 3H), 1.52-1.61 (м, 1H), 1.62-1.71 (м, 1H), 1.72-1.83 (м, 3H), 2.20 (дд, $J=13.26, 7.96$ Hz, 1H), 2.94-3.05 (м, 1H), 3.06-3.20 (м, 3H), 3.22 (с, 3H), 3.33-3.43 (м, 2H), 3.77-3.86 (м, 1H), 3.87-3.99 (м, 2H), 4.07 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 4.13-4.22 (м, 1H), 4.44-4.54 (м, 1H), 5.91 (д, $J=4.80$ Hz, 1H), 7.30 (дд, $J=8.08, 1.77$ Hz, 1H), 7.44 (т, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.49-7.56 (м, 2H), 7.59 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.76 (ддд, $J=15.03, 7.96, 1.52$ Hz, 1H), 8.11 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.91 (шс, 1H), 8.98 (шс, 1H).

Приклад 1.50: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 326) у вигляді HCl солі.

Стадія А: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

З трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату та 4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлориду, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі G, Стадія А. РХМС $m/z=718.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.00-1.09 (м, 2H), 1.18-1.23 (м, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.56-1.66 (м, 1H), 1.68-1.76 (м, 1H), 1.80 (т, $J=6.82$ Hz, 2H), 1.86 (дд, $J=12.88, 8.34$ Hz, 1H), 2.07 (дд, $J=12.76, 8.46$ Hz, 1H), 2.62-2.71 (м, 1H), 3.20-3.28 (м, 3H), 3.38-3.57 (м, 4H), 3.84-3.92 (м, 1H), 3.95-4.06 (м, 3H), 4.11-4.19 (м, 1H), 4.44-4.56 (м, 1H), 7.26 (дт, $J=8.08, 1.26$ Hz, 1H), 7.39-7.46 (м, 2H), 7.47-7.54 (м, 2H), 7.62 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.76-7.82 (м, 1H), 8.29 (дд, $J=8.08, 1.01$ Hz, 1H), 8.51 (с, 1H).

Стадія В: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 326) у вигляді HCl солі.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (17 мг, 23.68 μ моль)

в ТГФ/ДХМ (у співвідношенні 1:1, 4 мл) додавали HCl (4N в діоксані, 1 мл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Суміш концентрували і залишок очищали препаративною-ВЕРХ, отримуючи TFA сіль зазначеної в заголовку сполуки. Сіль TFA ліофілізували і перетворили в сіль HCl зазначеної в заголовку сполуки. (12,1 мг, вихід 78,1 %). РХМС $m/z=618.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.02-1.10 (м, 2H), 1.19-1.25 (м, 2H), 1.31-1.34 (м, 1H), 1.56-1.72 (м, 1H), 1.77-1.91 (м, 4H), 2.33-2.39 (м, 1H), 2.62-2.71 (м, 1H), 3.14-3.29 (м, 3H), 3.50-3.63 (м, 2H), 3.90-3.97 (м, 1H), 3.98-4.06 (м, 1H), 4.07-4.15 (м, 3H), 4.22-4.29 (м, 1H), 7.30 (ддд, $J=7.89, 2.59, 1.39$ Hz, 1H), 7.45 (т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.49-7.59 (м, 3H), 7.63 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.80 (ддд, $J=8.40, 7.01, 1.52$ Hz, 1H), 8.29 (дд, $J=8.08, 1.01$ Hz, 1H), 8.53 (с, 1H).

Приклад 1.51: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-8-метилхінолін-4-олу. (Сполука 327).

Стадія А: Отримання трет-Бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((4-гідрокси-8-метилхінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

З трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату та 4-гідрокси-8-метилхінолін-3-сульфонілхлориду, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі G, Стадія А. РХМС $m/z=732.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.01-1.10 (м, 2H), 1.30-1.37 (м, 2H), 1.47 (с, 9H), 1.66 (дд, $J=11.24, 4.17$ Hz, 1H), 1.75-1.92 (м, 5H), 2.04 (дд, $J=13.01, 8.72$ Hz, 1H), 2.47 (тт, $J=7.93, 4.71$ Hz, 1H), 2.63 (с, 3H), 2.65-2.78 (м, 2H), 3.36 (шс, 1H), 3.43-3.55 (м, 3H), 3.73-3.86 (м, 2H), 3.92-4.03 (м, 2H), 4.09-4.18 (м, 1H), 4.51-4.64 (м, 1H), 6.48 (д, $J=7.33$ Hz, 1H), 7.14 (дтт, $J=6.88, 2.49$ Hz, 1H), 7.38 (д, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.46-7.51 (м, 2H), 7.82 (д, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.86 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 8.63 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.63 (шс, 1H).

Стадія В: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-8-метилхінолін-4-олу. (Сполука 327).

З трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((4-гідрокси-8-метилхінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі G, Стадія С. РХМС $m/z=632.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.02-1.10 (м, 2H), 1.18-1.25 (м, 2H), 1.64-1.75 (м, 1H), 1.80-1.98 (м, 4H), 2.33 (дд, $J=13.77, 7.96$ Hz, 1H), 2.67 (тт, $J=7.96, 4.80$ Hz, 1H), 2.71-2.87 (м, 5H), 3.15 (дд, $J=12.76, 9.73$ Hz, 1H), 3.24-3.30 (м, 1H), 3.49-3.61 (м, 2H), 3.82-3.91 (м, 1H), 3.96-4.04 (м, 2H), 4.06-4.14 (м, 2H), 4.21-4.29 (м, 1H), 6.99 (д, $J=7.07$ Hz, 1H), 7.29 (ддд, $J=8.02, 2.46, 1.39$ Hz, 1H), 7.44 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.48-7.59 (м, 2H), 8.09 (д, $J=1.01$ Hz, 1H), 8.55 (д, $J=6.82$ Hz, 1H), 8.61 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Приклад 1.52: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-7-флуорохінолін-4-олу (Сполука 329).

Стадія А: Отримання трет-Бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((7-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

З трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату та 7-флуор-4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлориду зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі G, Стадія А. РХМС $m/z=736.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.00-1.09 (м, 2H), 1.17-1.24 (м, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.56-1.66 (м, 1H), 1.69-1.81 (м, 3H), 1.86 (дд, $J=12.76, 8.21$ Hz, 1H), 2.07 (дд, $J=12.88, 8.59$ Hz, 1H), 2.67 (тт, $J=7.96, 4.80$ Hz, 1H), 3.21-3.29 (м, 3H), 3.39-3.50 (м, 2H), 3.53 (дд, $J=14.53, 4.67$ Hz, 1H), 3.85-3.91 (м, 1H), 3.95-4.08 (м, 3H), 4.11-4.20 (м, 1H), 4.45-4.58 (м, 1H), 7.24-7.35 (м, 3H), 7.40-7.47 (м, 2H), 7.51 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 8.33 (дд, $J=9.09, 6.06$ Hz, 1H), 8.51 (с, 1H).

Стадія В: Отримання 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-7-флуорохінолін-4-олу (Сполука 329).

З трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((7-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі E, Стадія D. РХМС $m/z=636.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.03-1.11 (м, 2H), 1.18-1.26 (м, 2H), 1.59-1.71 (м, 1H), 1.76-1.90 (м, 4H), 2.35 (дд, $J=13.89, 8.34$ Hz, 1H), 2.67 (тт,

J=7.96, 4.80 Hz, 1H), 3.16-3.30 (м, 3H), 3.51-3.62 (м, 2H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.72-3.76 (м, 1H), 3.91-3.97 (м, 1H), 3.98-4.06 (м, 1H), 4.06-4.15 (м, 3H), 4.26 (тд, J=4.80, 3.03 Hz, 1H), 7.25-7.36 (м, 3H), 7.46 (т, J=2.27 Hz, 1H), 7.50-7.59 (м, 2H), 8.33 (дд, J=9.09, 5.81 Hz, 1H), 8.53 (с, 1H).

Приклад 1.53: Отримання 1-етил-8-флуор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону Сполука 331).

Стадія А: Отримання трет-бутил ((R)-8-((8-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

3 (S)-2-((3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксирану, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату та 8-флуор-4-гідроксихінолін-3-сульфонілхлориду, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі Е, Стадія А, В та С. PXMC m/z=738.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.23 (д, J=6.82 Hz, 6H), 1.45 (с, 9H), 1.61 (ддд, J=13.64, 9.85, 4.04 Hz, 1H), 1.73 (ддд, J=13.52, 4.04, 3.92 Hz, 1H), 1.79 (т, J=5.81 Hz, 2H), 1.86 (дд, J=12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (дд, J=12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.20-3.29 (м, 4H), 3.42-3.57 (м, 3H), 3.85-3.91 (м, 1H), 3.95-4.02 (м, 2H), 4.02-4.07 (м, 1H), 4.11-4.19 (м, 1H), 4.52 (дд, J=15.66, 8.34 Hz, 1H), 7.29 (ддд, J=8.34, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.39 (т, J=2.53 Hz, 1H), 7.40-7.44 (м, 1H), 7.44-7.49 (м, 1H), 7.53 (т, J=7.96 Hz, 1H), 7.60 (ддд, J=10.86, 8.08, 1.26 Hz, 1H), 8.08 (д J=8.08 Hz, 1H), 8.48 (с, 1H).

Стадія В: Отримання трет-бутил ((R)-8-((1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

3 трет-бутил ((R)-8-((8-флуор-4-гідроксихінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату та етилідиду, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі Г, Стадія В. PXMC m/z=766.6 [M+H]⁺.

Стадія С: Отримання 1-етил-8-флуор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 331).

3 трет-бутил ((R)-8-((1-етил-8-флуор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі Е, Стадія D. PXMC m/z=666.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.25 (д, J=7.07 Hz, 6H), 1.52 (т, J=6.57 Hz, 3H), 1.60-1.69 (м, 1H), 1.77-1.90 (м, 4H), 2.35 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.16-3.29 (м, 4H), 3.53-3.69 (м, 3H), 3.91-3.97 (м, 1H), 3.99-4.15 (м, 4H), 4.26 (дддд, J=9.60, 4.99, 4.86, 3.28 Hz, 1H), 4.55 (кд, J=7.12, 2.91 Hz, 2H), 7.33 (ддд, J=8.15, 2.59, 0.88 Hz, 1H), 7.43 (т, J=2.53 Hz, 1H), 7.47-7.51 (м, 1H), 7.53 (дт, J=8.02, 3.95 Hz, 1H), 7.58 (т, J=7.96 Hz, 1H), 7.67 (ддд, J=14.91, 7.83, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.58 (с, 1H).

Приклад 1.54: Отримання 1-етил-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 332).

Стадія А: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

3 (S)-2-((3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксирану та (R)-бензил-3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі А, Стадія А, В та С

Стадія В: Отримання 1-етил-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 332)

3 трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату та 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлориду, трет-бутил ((R)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату отримували, використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі А, Стадія F.

3 трет-бутил ((R)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі Г, Стадія С. PXMC m/z=648.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.25 (д, J=6.82 Hz, 6H), 1.52 (т, J=7.20 Hz, 3H), 1.60-1.70 (м, 1H), 1.77-1.90 (м, 4H), 2.35 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.14-3.30 (м, 4H), 3.52-3.64 (м, 2H), 3.90-3.96 (м, 1H), 3.97-4.05 (м, 1H), 4.05-4.14 (м, 3H), 4.19-4.30 (м, 1H), 4.48 (к, J=7.07 Hz, 2H), 7.33 (ддд, J=8.27, 2.59, 1.01 Hz, 1H), 7.43 (т, J=2.27 Hz, 1H), 7.49 (дт, J=8.00, 1.26 Hz, 1H), 7.54-7.61 (м, 2H), 7.85-7.92 (м, 2H), 8.38 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.68 (с, 1H).

Приклад 1.55: Отримання (S)-1-((R)-8-(4'-(амінометил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 189).

Стадія А: Отримання трет-бутил ((R)-8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (81 мг, 0.16 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали DIEA (69.07 мкл, 0.40 ммоль) і 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид (48,64 мг, 0.19 ммоль) під нітрогеном. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (88 мг, 76 % вихід) у вигляді безбарвного масла. РХМС $m/z=729.6$ $[\text{M}]^+$; ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.03-1.09 (м, 2H), 1.19-1.26 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.57-1.68 (м, 1H), 1.71-1.89 (м, 4H), 2.00-2.07 (м, 1H), 2.61-2.85 (м, 3H), 3.18-3.28 (м, 1H), 3.33-3.40 (м, 2H), 3.53 (дд, $J=14.65, 4.55$ Hz, 1H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.91-4.19 (м, 5H), 4.44-4.53 (м, 1H), 7.27 (ддд, $J=7.89, 2.59, 1.14$ Hz, 1H), 7.43 (т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.47-7.57 (м, 3H), 7.75 (ддд, $J=7.83, 1.77, 1.01$ Hz, 1H), 7.84 (ддд, $J=7.89, 1.96, 1.01$ Hz, 1H), 7.90 (т, $J=1.77$ Hz, 1H).

Стадія В: Отримання (S)-1-((R)-8-(4'-(амінометил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 189).

Розчин трет-бутил ((R)-8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)карбамату (32 мг, 43,85 мкмоль), Pd(dppf) $_2$, ДХМ (5,41 мг, 6,6 мкмоль), карбонату натрію (48,24 мкл, 96,48 мкмоль) і (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронової кислоти (13,21 мг, 52,62 мкмоль) в діоксані (4 мл) дегазували N_2 протягом 10 хв., потім нагрівали при 100°C протягом ночі. Після завершення реакції і охолодження до кімнатної температури додавали твердий Na_2SO_4 . Суміш перемішували протягом 2 год. і фільтрували через прокладку з целіту® і Na_2SO_4 . Фільтрат промивали ДХМ/MeOH (5 %) і концентрували. Залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі, отримуючи трет-бутил ((R)-8-((4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)карбамат. РХМС $m/z=857.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину трет-бутилу ((R)-8-((4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)карбамату з попередньої стадії в MeCN (4,0 мл) додавали HCl (4N в діоксані, 0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. До зібраних фракцій додавали HCl (4N в діоксані, 200 мкл) і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (24 мг, 74 % вихід) у вигляді твердої речовини. РХМС $m/z=656.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.03-1.10 (м, 2H), 1.19-1.25 (м, 2H), 1.61-1.74 (м, 1H), 1.79-1.94 (м, 4H), 2.33 (дд, $J=13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.63-2.71 (м, 1H), 2.71-2.84 (м, 2H), 3.16 (дд, $J=12.38, 9.35$ Hz, 1H), 3.45-3.56 (м, 2H), 3.56-3.77 (м, 2H), 3.86-3.92 (м, 1H), 3.96-4.04 (м, 2H), 4.10 (дд, $J=5.18, 2.91$ Hz, 2H), 4.20 (с, 2H), 4.22-4.29 (м, 1H), 7.29 (ддд, $J=7.89, 2.59, 1.39$ Hz, 1H), 7.45 (т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.50-7.63 (м, 4H), 7.70-7.83 (м, 4H), 7.95-8.00 (м, 2H).

Приклад 1.56: Отримання (S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 209). (Спосіб I)

Стадія А: Отримання (S)-бензил 3-(((S)-3-(3-бром-2-флуорофенокси)-2-гідроксипропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

Розчин (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (0,65 г, 2,23 ммоль) і (S)-2-((3-бром-2-флуорофенокси) метил)оксирану (0,28 г, 1,12 ммоль) в EtOH (15 мл) нагрівали при 70°C протягом ночі в атмосфері нітрогену. Після завершення реакції суміш концентрують, отримуючи (S)-бензил 3-(((S)-3-(3-бром-2-флуорофенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (0,55 г, 92 % вихід) у вигляді жовтого масла без додаткового очищення. РХМС $m/z=537.2$ $[\text{M}]^+$.

До розчину (S)-бензил 3-(((S)-3-(3-бром-2-флуорофенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату з попередньої стадії (0,55 г, 1.02 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) додавали $(\text{BOC})_2\text{O}$ (0.49 г, 2.23 ммоль) та DIEA (0.20 мл, 1.12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі під нітрогеном. Після завершення реакції суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (565 мг, 79 % вихід) у вигляді прозорої смоли... РХМС $m/z=637.4$ $[\text{M}]^+$; ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.42-1.54 (м, 11H), 1.59-1.68 (м, 1H), 1.69-1.77 (м, 2H), 2.02-2.14 (м, 2H), 3.40 (шс, 2H), 3.56 (дд, $J=14.53, 4.67$ Hz, 1H), 3.59-3.70 (м,

2H), 3.83 (дд, J=8.84, 7.33 Hz, 1H), 3.93-4.11 (м, 3H), 4.12-4.21 (м, 1H), 4.46-4.58 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 7.03 (тд, J=8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.09 (тд, J=7.45, 1.64 Hz, 1H), 7.16 (ддд, J=7.89, 6.00, 1.52 Hz, 1H), 7.26-7.40 (м, 5H).

5 Стадія В: Отримання (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До 5 мл мікрохвильової ампули додавали (S)-бензил 3-(((S)-3-(3-бром-2-флуорофенокси)-2-гідроксипропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (150 мг, 0,24 ммоль), метансульфінат натрію (108,06 мг, 0,71 ммоль), комплекс купрум (I) трифлуорометансульфонат-бензен (26,06 мг, 70,56 мкмоль) і N¹, N²-диметилетан-1,2-діамін (12,45 мг, 141,22 мкмоль) в атмосфері N₂, з наступним додаванням DMSO (4 мл). Реакцію нагрівали при 110° С протягом 4 год. при мікрохвильовому опроміненні. Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (96 мг, 64 % вихід) у вигляді безбарвного масла...
 15 PXMC m/z=637.8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.46 (с, 9H), 1.47-1.55 (м, 1H), 1.61-1.70 (м, 1H), 1.70-1.78 (м, 2H), 2.04-2.15 (м, 2H), 3.23 (с, 3H), 3.34-3.46 (м, 2H), 3.58 (дд, J=14.65, 4.55 Hz, 1H), 3.61-3.71 (м, 2H), 3.84 (дд, J=8.84, 7.33 Hz, 1H), 3.97 (дд, J=8.97, 7.71 Hz, 1H), 4.06-4.16 (м, 2H), 4.16-4.23 (м, 1H), 4.51-4.58 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 7.27-7.38 (м, 6H), 7.43-7.53 (м, 2H).

20 Стадія С: Отримання трет-бутил ((S)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (96 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфері N₂ додавали Pd/ C (16,05 мг, 15,08 мкмоль) з наступним додаванням балонного H₂. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції її фільтрували через шар целту®, промивали метанолом і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (76 мг, вихід 100 %) у вигляді білого піни, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. PXMC m/z=503.4 [M+H]⁺.

30 Стадія D: Отримання трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-етоксифеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату і DIEA (65,85 мкл, 0,38 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) додавали 5-бром-2-етоксибензен-1-сульфонілхлорид (70,78 мг, 0,23 ммоль) в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (55 мг, 48 % вихід) у вигляді білої піни... PXMC m/z=767.4 [M+2H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.42-1.52 (м, 12H), 1.60-1.89 (м, 6H), 2.04-2.12 (м, 1H), 3.03-3.16 (м, 2H), 3.21 (с, 3H), 3.44-3.52 (м, 2H), 3.59 (дд, J=13.01, 4.42 Hz, 2H), 3.78 (дд, J=9.60, 6.57 Hz, 1H), 3.92 (дд, J=9.47, 7.45 Hz, 1H), 3.98-4.05 (м, 1H), 4.05-4.19 (м, 4H), 4.48-4.67 (м, 1H), 6.87 (д, J=8.59 Hz, 1H), 7.21-7.32 (м, 2H), 7.56 (дд, J=11.87, 9.35 Hz, 2H), 8.01 (д, J=2.53 Hz, 1H).

Стадія E: Отримання (S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу(Сполука 209) у вигляді подвійної HCl солі.

45 Суміш трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-етоксифеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)карбамату (55 мг, 71,83 мкмоль), (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронової кислоти (27,05 мкг, 108 мкмоль), карбонату натрію, Pd(dppf)₂, ДХМ (11,82 мг, 14,34 мкмоль) в діоксані (5 мл) дегазували N₂ протягом 5 хв... Реакцію нагрівали при 100° С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури додавали твердий Na₂SO₄. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш фільтрували через прокладку з целіту® і Na₂SO₄, промивали ДХМ, а потім концентрували. Залишок очищають колоночною хроматографією на з силікагелі, отримуючи трет-бутил ((S)-8-((4'-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-4-етокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)карбамат. PXMC m/z=892.6 [M+H]⁺.

60 трет-Бутил ((S)-8-((4'-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-4-етокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-3-(2-флуор-3-(метилсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)карбамат з попередньої стадії розчиняли в ДХМ (5 мл). Потім додавали HCl (4N в діоксані, 180 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. До

об'єднаних фракцій додавали HCl (4N в діоксані, 200 мкл) і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (27,5 мг, 50 % вихід) у вигляді білої піни. РХМС $m/z=692.4$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.49 (т, J=7.07 Hz, 3H), 1.60-1.70 (м, 1H), 1.78-1.93 (м, 4H), 2.37 (дд, J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.07-3.22 (м, 4H), 3.24 (с, 3H), 3.51-3.63 (м, 2H), 3.94 (дд, J=10.11, 4.04 Hz, 1H), 4.01-4.09 (м, 1H), 4.09-4.33 (м, 8H), 7.30 (д, J=8.59 Hz, 1H), 7.35 (тд, J=8.08, 1.52 Hz, 1H), 7.47-7.58 (м, 4H), 7.70 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.88 (дд J=8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.08 (д, J=2.53 Hz, 1H).

Приклад 1.57: Отримання (2S)-1-(8-(хроман-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 28). (Спосіб J)

Стадія А: Отримання (2S)-1-(1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу

3 (S)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксирану та бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі А, Стадія А та С. РХМС $m/z=385.2$ [M+H]⁺.

Стадія В: Отримання (2S)-1-(8-(хроман-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 28).

До розчину (2S)-1-(1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (10 мг, 26,01 мкмоль) і DIEA (9,060 мкл, 52,02 мкмоль) в діоксані (0,4 мл) додавали хроман-6-сульфонілхлорид (7,26 мг, 31,21 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакцію гасять водою, потім очищують за допомогою мас-спрямованої препаративної ВЕРХ. Зібрані фракції ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (9,1 мг, 50 % вихід). РХМС $m/z=581.2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.66 (тд, J=10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.90 (м, 4H), 1.99-2.06 (м, 2H), 2.31 (ддд, J=13.83, 8.27, 2.40 Hz, 1H), 2.63-2.78 (м, 2H), 2.85 (т, J=6.44 Hz, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.13-3.20 (м, 1H), 3.25-3.42 (м, 3H), 3.89 (тд, J=8.59, 5.81 Hz, 1H), 3.96-4.08 (м, 2H), 4.11 (дд, J=4.93, 1.64 Hz, 2H), 4.21-4.30 (м, 3H), 6.90 (д, J=8.34 Hz, 1H), 7.26-7.34 (м, 1H), 7.43-7.48 (м, 2H), 7.50 (т, J=1.26 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.05 Hz, 2H).

Приклад 1.58: Отримання (3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-іл)метанону (Сполука 64). (Спосіб K)

Стадія А: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

терт-Бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат (15 мг, 30.95 мкмоль), 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-карбонову кислоту (17,18 мг, 37,14 мкмоль), НАТУ (14,12 мг, 37,14 мкмоль) і розчин триетиламіна в ДМФА (1M, 61,91 мкл, 61,91 мкмоль) додавали в 5 мл сцинтиляційний флакон з наступним додаванням ДМФА (1 мл). Реакційну суміш нагрівали при 70° С протягом 16 год. Суміш реакції фільтрували і очищали методом мас-прямої препаративної ВЕРХ. Зібрані фракції ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. РХМС $m/z=660.6$ [M+H]⁺.

Стадія В: Отримання (3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-іл)метанону (Сполука 64) у вигляді HCl солі.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-карбоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату в ACN (3 мл) додавали HCl (4N в діоксані, 100 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Суміш концентрували. Залишок розтирали з гексаном з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, 60 % вихід)... РХМС $m/z=560.4$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.61 (т, J=10.36 Hz, 1H), 1.69-1.86 (м, 3H), 1.91 (дт, J=13.58, 5.72 Hz, 1H), 2.40 (ддд, J=13.64, 8.21, 2.15 Hz, 1H), 2.92 (с, 3H), 3.12 (с, 3H), 3.19 (дт, J=12.82, 9.25 Hz, 1H), 3.32-3.38 (м, 2H), 3.40-3.53 (м, 2H), 3.95-4.20 (м, 6H), 4.22-4.33 (м, 3H), 6.70 (д, J=8.34 Hz, 1H), 6.78 (д, J=2.02 Hz, 1H), 6.91 (дд, J=8.34, 2.02 Hz, 1H), 7.32 (тд, J=3.73, 1.89 Hz, 1H), 7.52 (т, J=1.26 Hz, 1H), 7.57 (д, J=5.31 Hz, 2H).

Приклад 1.59: Отримання (2S)-1-(3-(флуорометилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 86).

До розчину 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-аміна (14,07 мг, 40,61 мкмоль) розчиненого в EtOH (0,6 мл) додавали (S)-2-((3-(флуорометил)сульфоніл)фенокси)метил)оксиран (5 мг, 20,30 мкмоль), попередньо розчинений в EtOH (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при 90° С протягом ночі. Наступного дня розчинник видаляли і залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6,2 мг, 8,7 мкмоль, вихід 42,8 %) у вигляді твердої речовини...

PXMC $m/z=593.4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 1.55-1.65 (м, 1H), 1.66-1.85 (м, 4H), 2.07-2.19 (м, 1H), 2.58-2.75 (м, 2H), 2.86-3.02 (м, 1H), 3.03-3.16 (м, 1H), 3.27-3.43 (м, 3H), 3.65-3.74 (м, 1H), 3.80-3.94 (м, 2H), 4.01-4.07 (м, 2H), 4.07-4.16 (м, 1H), 5.66 (с, 1H), 5.78 (с, 1H), 7.35-7.44 (м, 2H), 7.54 (д, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.64 (т, $J=7.98$ Hz, 1H), 7.67-7.80 (м, 3H), 8.09 (д, $J=8.04$ Hz, 1H), 8.18 (д, $J=8.72$ Hz, 1H), 8.21 (д, $J=7.92$ Hz, 1H), 8.44 (с, 1H), 8.73 (шс, 2H).

Приклад 1.60: Отримання ((S)-1-((R)-8-(4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропан-2-ола (Сполука 199).

Стадія А: Отримання трет-бутил ((R)-8-((3-бром-4-метоксифеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

3 трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату та 3-бром-4-метоксибенен-1-сульфонілхлориду, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі F, Стадія D. PXMC $m/z=789.4/791.4$ $[M+H]^+$.

Стадія В: Отримання трет-бутил ((R)-8-((4'-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-6-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

3 трет-бутил ((R)-8-((3-бром-4-метоксифеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату та (4-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)феніл)боронової кислоти, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі F, Стадія Е. PXMC $m/z=942.6$ $[M+H]^+$.

Стадія С: Отримання ((S)-1-((R)-8-(4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропан-2-ола (Сполука 199).

3 трет-бутил ((R)-8-((4'-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-6-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі F, Стадія F. PXMC $m/z=742.8$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.07-1.10 (м, 2H), 1.33-1.37 (м, 2H), 1.40-1.44 (м, 2H), 1.48-1.51 (к, $J=3.77$ Hz, 2H), 1.63-1.70 (м, 1H), 1.81-1.91 (м, 4H), 2.33 (дд, $J=8.13$, 13.55 Hz, 1H), 2.69-2.80 (м, 2H), 3.16 (дд, $J=9.75$, 13.00 Hz, 1H), 3.28 (д, $J=2.96$ Hz, 1H), 3.39-3.46 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.90 (с, 3H), 3.93 (д, $J=3.52$ Hz, 1H), 3.99-4.07 (м, 2H), 4.09-4.14 (м, 2H), 4.25-4.30 (м, 1H), 7.30 (м, 1H), 7.31 (д, $J=8.64$ Hz, 1H), 7.47-7.60 (м, 7H), 7.63 (д, $J=2.32$ Hz, 1H), 7.78 (дд, $J=2.52$, 9.00 Hz, 1H).

Приклад 1.61: Отримання ((S)-1-((R)-8-(4-етокси-4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 165). (Спосіб L)

Стадія А: Отримання трет-бутил ((R)-8-((5-бром-2-етоксифеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

3 ((S)-1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанолу, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату та 5-бром-2-етоксибензен-1-сульфонілхлориду, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі F, Стадія А, В, С, та D

Стадія В: Отримання трет-бутил ((R)-8-((4-етокси-4'-форміл-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

Дорозчину трет-бутил ((R)-8-((5-бром-2-етоксифеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (25 мг, 31.10 мкмоль) в EtOH (0.6 мл)/H₂O (0.300 мл) додавали карбонат калію (9.457 мг, 68.43 мкмоль), Pd(dppf)₂, ДХМ (255.9 мкг, 0.311 мкмоль) та (4-формілфеніл)боронову кислоту (6.529 мг, 43.54 мкмоль). Реакційну суміш дегазували протягом 5 хвилин, потім нагрівали до 80° С протягом 1 години. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (3х) і сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 78,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. PXMC $m/z=829.6$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ м.ч. 1.03-1.09 (м, 2H), 1.48 (с, 9H), 1.52 (spt, 3H), 1.59-1.63 (м, 2H), 1.63-1.69 (м, 2H), 1.71-1.79 (м, 2H), 1.81-1.91 (м, 2H), 2.08 (дд, $J=13.01$, 8.72 Hz, 1H), 3.05-3.18 (м, 2H), 3.35-3.45 (м, 1H), 3.45-3.51 (м, 1H), 3.57-

3.65 (м, 2H), 3.66 (с, 2H), 3.77-3.85 (м, 1H), 3.88-3.94 (м, 1H), 3.99 (т, J=5.18 Hz, 2H), 4.09-4.17 (м, 1H), 4.22 (к, J=6.99 Hz, 2H), 4.56-4.65 (м, 1H), 7.08 (д, J=8.84 Hz, 1H), 7.15-7.19 (м, 1H), 7.39-7.42 (м, 1H), 7.45-7.52 (м, 2H), 7.73 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.76 (дд, J=8.59, 2.53 Hz, 1H), 7.95 (д, J=8.34 Hz, 2H), 8.20 (д, J=2.53 Hz, 1H), 10.05 (с, 1H)

5 Стадія С: Отримання трет-бутил ((R)-8-((4-Етоксиг-4'-((ізопропіламіно)метил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)феноксипропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((R)-8-((4-етоксиг-4'-форміл-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)феноксипропіл)карбамату (21 мг, 24.32 мкмоль, 78.2 %) в дихлороетані (1 мл) додавали оцтову кислоту (8.894 мкл, 0.156 ммоль), ізопропіламін (12.73 мкл, 0.156 ммоль) та перемішували протягом 30 хв. Триацетоксиборгідрид (13.18 мг, 62.21 мкмоль) додавали однією порцією та перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі та при 60 °C протягом ночі. Реакцію гасили водою та екстрагували ДХМ (х3). Об'єднаний органічний шар промивали розсолем, фільтрували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (18.28 мг, 67 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=872.8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CDCl₃) δ м.ч. 1.03-1.08 (м, 2H), 1.14 (д, J=6.32 Hz, 6H), 1.20-1.36 (м, 2H), 1.47 (с, 9H), 1.49 (т, J=6.82 Hz, 3H), 1.57-1.62 (м, 2H), 1.62-1.67 (м, 1H), 1.71-1.77 (м, 1H), 1.78-1.89 (м, 2H), 2.07 (дд, J=12.88, 8.84 Hz, 1H), 2.86-2.94 (м, 1H), 3.04-3.16 (м, 2H), 3.35-3.44 (м, 1H), 3.45-3.51 (м, 1H), 3.54-3.65 (м, 2H), 3.66 (с, 2H), 3.83 (с, 2H), 3.87-3.92 (м, 1H), 3.95-4.04 (м, 2H), 4.09-4.23 (м, 1H), 4.16-4.22 (м, 2H), 4.54-4.65 (м, 1H), 7.03 (д, J=8.59 Hz, 1H), 7.16 (дт, J=7.01, 2.43 Hz, 1H), 7.38-7.42 (м, 3H), 7.44-7.54 (м, 4H), 7.68 (дд, J=8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.11 (д, J=2.27 Hz, 1H).

25 Стадія D: Отримання (S)-1-((R)-8-(4-етоксиг-4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)феноксипропан-2-олу (Сполука 165).

До розчину трет-бутил ((R)-8-((4-етоксиг-4'-((ізопропіламіно)метил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)феноксипропіл)карбамату (18.28 мг, 20.84 мкмоль) в MeOH (1 мл) додавали HCl в діоксані (0.156 мл, 0.622 ммоль) при кімнатній температурі. Реакцію залишили стояти при кімнатній температурі, поки Вос-група не була розщеплена. Потім розчинник видаляли і залишок ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=772.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 М Hz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.41 (д, J=6.57 Hz, 6H), 1.49 (т, J=6.95 Hz, 3H), 1.49-1.52 (м, 2H), 1.60-1.70 (м, 1H), 1.76-1.93 (м, 3H), 2.37 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.06-3.23 (м, 3H), 3.24-3.27 (м, 1H), 3.43-3.50 (м, 1H), 3.52-3.56 (м, 1H), 3.56-3.63 (м, 2H), 3.64-3.69 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.73-3.75 (м, 1H), 3.94-3.98 (м, 1H), 4.01-4.07 (м, 1H), 4.08-4.15 (м, 2H), 4.23-4.31 (м, 3H), 4.25 (с, 2H), 7.26-7.32 (м, 2H), 7.46-7.51 (м, 1H), 7.51-7.57 (м, 2H), 7.59 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.72 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.88 (дд, J=8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.09 (д, J=2.53 Hz, 1H).

Приклад 1.62: Отримання (S)-1-((R)-8-(1,4-діметил-1,2,3,4-тетрагідропіридо[3,2-b]піразин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)феноксипропан-2-олу (Сполука 222).

45 Стадія А: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)феноксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

3 (S)-1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанолу та (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі F, Стадія А, В, С.

50 Стадія В: Отримання трет-бутил ((R)-8-((5-бром-6-хлоропіридин-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)феноксипропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)феноксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (200 мг, 0.370 ммоль) в CH₂Cl₂ (3.0 мл) додавали DIEA (0.155 мл, 0.888 ммоль) з наступним додаванням 5-бром-6-хлоропіридин-3-сульфонілхлориду (0.129 г, 0.444 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (230 мг, 73.7 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=796.4 [M+H]⁺.

Стадія С: Отримання трет-бутил ((R)-8-((1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату

До суміші трет-бутил ((R)-8-((5-бром-6-хлоропіридин-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (25 мг, 31.44 мкмоль), карбонату калію (13.04 мг, 94.32 мкмоль) в ДМФА (0.8 мл) додавали N¹,N²-диметилетан-1,2-діамін (3.326 мг, 37.73 мкмоль) у мікрохвильовому флаконі. Реакцію нагрівали при 160° С протягом 15 хв. при мікрохвильовому опроміненні. Суміш фільтрували і промивали MeOH. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (21 мг, 83.0 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=766.6 [M+H]⁺.

Стадія D: Отримання (S)-1-((R)-8-(1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразин-7-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 222).

До розчину трет-бутил ((R)-8-((1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (21 мг, 26.10 мкмоль, 83.0 %) розчиненого в MeOH (0.2 мл) додавали HCl в діоксані (0.118 мл, 0.472 ммоль) при кімнатній температурі. Реакцію залишили стояти при кімнатній температурі, поки Вос-група не була розщеплена (~30 хв.). Суміш концентрували і залишок ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (19 мг, 25.49 мкмоль, 81.1 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=666.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.09-1.13 (м, 2H), 1.50-1.54 (м, 2H), 1.66-1.75 (м, 1H), 1.84-1.99 (м, 4H), 2.39 (дд, J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.84-2.92 (м, 1H), 2.91-2.98 (м, 1H), 3.04 (с, 3H), 3.20 (дд, J=12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.34-3.37 (м, 1H), 3.36 (с, 3H), 3.45-3.49 (м, 2H), 3.49-3.57 (м, 2H), 3.74 (с, 2H), 3.85 (т J=5.18 Hz, 2H), 3.92-3.99 (м, 1H), 4.02-4.12 (м, 2H), 4.11-4.19 (м, 2H), 4.26-4.34 (м, 1H), 6.82 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.48-7.51 (м, 1H), 7.51-7.54 (м, 1H), 7.56 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.60 (д, J=1.77 Hz, 1H).

Приклад 1.63: Отримання (S)-1-((R)-8-(1,4-діметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразин-7-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 222).

Стадія А: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

3 (S)-1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанолу та (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату, зазначену в заголовку сполуку отримували використовуючи аналогічний спосіб до того, який описаний в Спосібі F, Стадія А, В, С.

Стадія В: Отримання трет-бутил ((R)-8-((5-бром-6-хлоропіридин-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (200 мг, 0.370 ммоль) в CH₂Cl₂ (3.0 мл) додавали DIEA (0.155 мл, 0.888 ммоль) з наступним додаванням 5-бром-6-хлоропіридин-3-сульфонілхлориду (0.129 г, 0.444 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (230 мг, 73.7 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=796.4 [M+H]⁺.

Стадія С: Отримання трет-бутил ((R)-8-((1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату

До суміші трет-бутил ((R)-8-((5-бром-6-хлоропіридин-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-((1-гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (25 мг, 31.44 мкмоль), карбонату калію (13.04 мг, 94.32 мкмоль) в ДМФА (0.8 мл) додавали N¹,N²-диметилетан-1,2-діамін (3.326 мг, 37.73 мкмоль) у мікрохвильовому флаконі. Реакцію нагрівали при 160° С протягом 15 хв. при мікрохвильовому опроміненні. Суміш фільтрували і промивали MeOH. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (21 мг, 83.0 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=766.6 [M+H]⁺.

Стадія D: Отримання (S)-1-((R)-8-(1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразин-7-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 222).

До розчину трет-бутил ((R)-8-((1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)сульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (21 мг, 26.10 мкмоль, 83.0 %) розчиненого в MeOH (0.2 мл) додавали HCl в діоксані (0.118 мл, 0.472 ммоль) при кімнатній температурі. Реакцію залишили стояти при кімнатній температурі, поки Вос-група не була розщеплена (~30 хв.). Суміш концентрували і залишок ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (19 мг, 25.49 мкмоль, 81.1 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. PXMC $m/z=666.4$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.09-1.13 (м, 2H), 1.50-1.54 (м, 2H), 1.66-1.75 (м, 1H), 1.84-1.99 (м, 4H), 2.39 (дд, J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.84-2.92 (м, 1H), 2.91-2.98 (м, 1H), 3.04 (с, 3H), 3.20 (дд, J=12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.34-3.37 (м, 1H), 3.36 (с, 3H), 3.45-3.49 (м, 2H), 3.49-3.57 (м, 2H), 3.74 (с, 2H), 3.85 (т J=5.18 Hz, 2H), 3.92-3.99 (м, 1H), 4.02-4.12 (м, 2H), 4.11-4.19 (м, 2H), 4.26-4.34 (м, 1H), 6.82 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.32 (ддд, J=7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.48-7.51 (м, 1H), 7.51-7.54 (м, 1H), 7.56 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.60 (д, J=1.77 Hz, 1H).

Приклад 1.64: Отримання (S)-1-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 279). (Спосіб N)

Стадія A: Отримання трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (20 мг, 39.17 мкмоль) в ТГФ (4 мл) додавали DIEA (13.64 мкл, 78.33 мкмоль), з наступним додаванням 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-сульфоніл хлориду (10.89 мг, 47.00 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (3х) та розсолом і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з отриманням твердої речовини білого кольору. PXMC $m/z=706.4$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 M Hz, CD₃OD) δ м.ч. 1.02-1.08 (м, 2H), 1.18-1.24 (м, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.60-1.68 (м, 1H), 1.73-1.88 (м, 4H), 1.99-2.04 (м, 1H), 2.71-2.82 (м, 2H), 3.20 (м, 1H), 3.38-3.44 (м, 2H), 3.48-3.52 (м, 2H), 3.76-3.80 (м, 1H), 3.89-3.92 (м, 1H), 3.95-3.97 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 4.01-4.04 (м, 1H), 4.09-4.14 (м, 1H), 4.42-4.50 (м, 1H), 7.23-7.26 (м, 1H), 7.40-7.41 (м, 1H), 7.47 (дт, J=7.96, 1.49 Hz, 1H), 7.52 (т, J=7.88 Hz, 1H), 8.40 (д, J=1.96 Hz, 1H), 8.55 (с, 1H), 8.80 (д, J=1.96 Hz, 1H).

Стадія B: Отримання (S)-1-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 279) у вигляді подвійної HCl солі.

До розчину трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-8-((3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (13 мг, 18.42 мкмоль) в EtOAc (10 мл) додавали HCl (671.5 мкг, 18.42 мкмоль). Реакцію перемішували протягом 3 годин. Суміш концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. PXMC $m/z=606.6$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 M Hz, CD₃OD) δ м.ч. 1.03-1.09 (м, 2H), 1.19-1.24 (м, 2H), 1.65-1.73 (м, 1H), 1.79-1.86 (м, 1H), 1.88-1.98 (м, 1H), 2.32 (дд, J=7.39, 12.94 Hz, 1H), 2.63-2.69 (м, 1H), 2.70-2.82 (м, 2H), 3.16 (д, J=8.53 Hz, 1H), 3.25-3.29 (м, 1H), 3.32-3.37 (м, 1H), 3.50-3.59 (м, 3H), 3.64-3.69 (м, 1H), 3.83-3.90 (м, 1H), 4.00 (д, J=6.64 Hz, 2H), 4.04 (с, 3H), 4.09 (дд, J=3.42, 4.95 Hz, 2H), 4.20-4.26 (м, 1H), 7.27-7.30 (м, 1H), 7.44 (дд, J=1.67, 2.39 Hz, 1H), 7.51 (дт, J=1.56, 7.81 Hz, 1H), 7.55 (т, J=7.82 Hz, 1H), 8.48 (д, J=1.88 Hz, 1H), 8.85 (с, 1H), 8.88 (д, J=1.92 Hz, 1H).

Приклад 1.65: Отримання 1-етил-3-((S)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 338).

Стадія A: Отримання (S)-бензил 3-(((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

Розчин (S)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксирану (0.10 г, 0.44 ммоль) та (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (0.25 г, 0.88 ммоль) в EtOH (8.76 мл) нагрівали при 70° С протягом 1 дня. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. PXMC $m/z=519.4$ [M+H]⁺.

Стадія B: Отримання (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину (S)-бензил 3-(((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (з попередньої стадії) в ДХМ (8 мл) додавали DIEA (0.23 мл, 1.31 ммоль) та (Вос)₂O (0.29 г, 1.31 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Суміш екстрагували водою та розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (174.0 мг, 64.2 %). РХМС m/z=619.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.47 (с, 9H), 1.48-1.54 (м, 1H), 1.59-1.68 (м, 1H), 1.69-1.77 (м, 2H), 2.04-2.15 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.40 (шс, 2H), 3.57 (дд, J=14.65, 4.80 Hz, 1H), 3.65 (т, J=13.01 Hz, 2H), 3.84 (дд, J=8.97, 7.20 Hz, 1H), 3.93-4.12 (м, 4H), 4.16 (ддд, J=7.26, 4.80, 4.61 Hz, 1H), 4.47-4.59 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 7.27-7.34 (м, 2H), 7.34-7.37 (м, 4H), 7.48-7.58 (м, 3H).

Стадія C: Отримання трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

(S)-Бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (162 мг, 0.26 ммоль) розчиняли в MeOH (8 мл) в атмосфері N₂ з наступним додаванням Pd/C (30мг, 28.12 ммоль). Реакційну суміш поміщають під балоній H₂ і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували через прокладку з целіту® та промивали за допомогою MeOH, потім концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (120 мг, 88,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Цей матеріал використовувався в наступній Стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=485.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.50 (с, 9H), 1.53-1.68 (м, 1H), 1.69-1.77 (м, 3H), 1.80 (т, J=5.31 Hz, 1H), 2.04-2.19 (м, 1H), 2.31 (с, 1H), 2.38-2.56 (м, 3H), 2.79 (дд, J=11.12, 5.81 Hz, 1H), 2.95-3.04 (м, 1H), 3.06 (с, 3H), 3.49 (д, J=2.53 Hz, 2H), 3.80 (ддд, J=9.54, 6.25, 3.16 Hz, 1H), 3.89-4.02 (м, 2H), 4.02-4.08 (м, 1H), 4.12 (т, J=3.54 Hz, 1H), 4.56-4.69 (м, 1H), 7.20 (ддд, J=8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.43-7.52 (м, 2H), 7.53-7.58 (м, 1H).

Стадія D: Отримання трет-бутил ((S)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (120 мг, 0.25 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при кімнатній температурі додавали DIEA (86.26 мкл, 0.50 ммоль), потім 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфоніл хлорид (0.10 г, 0.37 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли ДХМ та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (92 мг, 51.6 %) у вигляді смолоподібної речовини жовтого кольору. РХМС m/z=720.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.45 (с, 9H), 1.52 (т, J=7.20 Hz, 3H), 1.56-1.63 (м, 1H), 1.72 (дт, J=13.58, 4.33 Hz, 1H), 1.83 (т, J=5.81 Hz, 2H), 1.98-2.10 (м, 2H), 3.08 (с, 3H), 3.20-3.29 (м, 3H), 3.39-3.57 (м, 3H), 3.78 (дд, J=8.84, 7.07 Hz, 1H), 3.91 (т, J=8.21 Hz, 1H), 3.97-4.09 (м, 2H), 4.10-4.18 (м, 1H), 4.48 (к, J=7.16 Hz, 3H), 7.27 (дт, J=7.39, 2.24 Hz, 1H), 7.45-7.52 (м, 3H), 7.56 (ддд, J=8.15, 4.99, 3.03 Hz, 1H), 7.85-7.89 (м, 2H), 8.39 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.66 (с, 1H).

Стадія E: Отримання 1-етил-3-((S)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 338).

трет-Бутил ((S)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат (92 мг, 0.13 ммоль) розчиняли в TFA/ДХМ (1:3, 2 мл) при кімнатній температурі. Після завершення реакції розчинник видаляли. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отриманий матеріал розчиняли у воді і нейтралізували насиченим NaHCO₃, потім екстрагували ІПС/ДХМ (10 %, 2×100мл). Органічний слой промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Вільну основу розчиняли в ацетоні і додавали HCl (4N, 0.2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин, потім концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (63.5 мг, 75.1 %). РХМС m/z=620.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.38 (т, J=7.07 Hz, 3H), 1.51-1.62 (м, 1H), 1.62-1.71 (м, 1H), 1.72-1.86 (м, 3H), 2.18 (дд, J=13.01, 8.46 Hz, 1H), 2.90-3.01 (м, 1H), 3.05-3.20 (м, 3H), 3.21 (с, 3H), 3.35-3.42 (м, 2H), 3.77-3.83 (м, 1H), 3.87-4.00 (м, 2H), 4.07 (д, J=5.05 Hz, 2H), 4.12-4.22 (м, 1H), 4.46 (к, J=6.82 Hz, 2H), 5.91 (шс, 1H), 7.30 (дд, J=7.71, 2.15 Hz, 1H), 7.44 (т, J=1.77 Hz, 1H), 7.49-7.56 (м, 2H), 7.57 (т, J=7.83 Hz, 1H), 7.82-7.90 (м, 2H), 8.24 (д, J=1.26 Hz, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.85 (шс, 1H), 9.02 (шс, 1H).

Приклад 1.66: Отримання 1-етил-3-((S)-3-((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 296).

Стадія A: Отримання (R)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксирану.

До розчину 3-(метилсульфоніл)фенолу (1.34 г, 6.98 ммоль) в ацетоні (34.87 мл) додавали карбонат калію (1.93 г, 13.95 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв., потім додавали (R)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензенсульфонат (1.90 г, 6.98 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через прокладку з целіту і промивали ацетоном, потім концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1.43 г, 88.0 % вихід) у вигляді безбарвного масла, яке потім при стоянні при кімнатній температурі затверділо. ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 2.79 (дд, J=4.93, 2.65 Hz, 1H), 2.94 (т, J=4.04 Hz, 1H), 3.06 (с, 3H), 3.35-3.41 (м, 1H), 4.00 (дд, J=10.99, 5.94 Hz, 1H), 4.37 (дд, J=11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22 (ддд, J=8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.48 (т, J=2.27 Hz, 1H), 7.50 (д, J=8.08 Hz, 1H), 7.54-7.58 (м, 1H).

Стадія В: Отримання (S)-бензил 3-(((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

Розчин (R)-2-(((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксирану (100 мг, 0.44 ммоль) та (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-арбоксилату (0.25 г, 0.88 ммоль) в EtOH (8.8 мл) нагрівали при 70 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували. Залишок повторно розчиняли в ДХМ і промивали водою і розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували безпосередньо в наступній стадії. РХМС m/z=519.6 [M+H]⁺.

Стадія С: Отримання (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розчину (S)-бензил-3-(((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (326 мг, 0.63 ммоль) в ДХМ (8.8 мл) при кімнатній температурі додавали DIEA (0.15 мл, 0.88 ммоль) та (Boc)₂O (0.19 г, 0.88 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі до завершення. Суміш розбавляли ДХМ та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (176 мг, 64.9 %) у вигляді білої піноподібної речовини. РХМС m/z=619.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, MeOD) δ м.ч. 1.40-1.52 (м, 11H), 1.59-1.74 (м, 3H), 1.80 (дд, J=12.88, 8.08 Hz, 1H), 2.06 (дд, J=12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.03 (с, 3H), 3.17-3.29 (м, 1H), 3.33-3.42 (м, 2H), 3.50 (дд, J=14.65, 3.79 Hz, 1H), 3.59-3.69 (м, 2H), 3.89-4.00 (м, 4H), 4.49-4.60 (м, 1H), 5.07 (с, 2H), 7.18 (ддд, J=6.69, 2.65, 2.53 Hz, 1H), 7.25-7.35 (м, 5H), 7.42 (т, J=1.77 Hz, 1H), 7.46-7.51 (м, 2H).

Стадія D: Отримання трет-бутил ((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

До розчину (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (176 мг, 0.28 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали Pd/C (30.27 мг, 28.44 мкмоль). Реакцію проводили в атмосферу балонного H₂ і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували через прокладку з целіту® і промивали MeOH. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (137 мг, 68,9 %) у вигляді жовтої піноподібної речовини. Цей матеріал буде використовуватися в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=485.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.47 (с, 9H), 1.52-1.81 (м, 4H), 1.86 (дд, J=12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.06-2.16 (м, 1H), 2.26 (с, 1H), 2.38-2.56 (м, 1H), 2.73-2.81 (м, 1H), 2.91-3.03 (м, 1H), 3.12 (с, 3H), 3.23-3.29 (м, 1H), 3.56 (ддд, J=14.53, 4.55, 1.89 Hz, 1H), 3.89-3.97 (м, 1H), 3.98-4.11 (м, 3H), 4.15-4.22 (м, 1H), 4.55 (дк, J=7.71, 7.54 Hz, 1H), 7.27-7.33 (м, 1H), 7.49-7.52 (м, 1H), 7.52-7.59 (м, 2H).

Стадія E: Отримання трет-бутил ((S)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

До розчину трет-бутил ((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (73 мг, 0.15 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавали DIEA (89.21 мкл, 0.51 ммоль) та 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид (82.27 мг, 0.18 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня, додавали додатково трет-бутил ((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамат (23 мг, 0.05 ммоль) та DIEA (30 мкл, 0.17 ммоль). Реакційну суміш перемішують ще 5 год., потім концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (67 мг, 61,8 %) у вигляді прозорої склоподібної речовини. РХМС m/z=720.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.45 (с, 9H), 1.52 (т, J=7.20 Hz, 3H), 1.57-1.66 (м, 1H), 1.69-1.77 (м, 1H), 1.77-1.82 (м, 2H), 1.85 (дд, J=12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (дд, J=12.88, 8.59 Hz, 1H), 3.08 (с, 3H), 3.20-3.30 (м, 3H),

3.41-3.49 (м, 2H), 3.50-3.56 (м, 1H), 3.88 (дд, J=7.58, 1.77 Hz, 1H), 3.95-4.02 (м, 2H), 4.03-4.08 (м, 1H), 4.12-4.19 (м, 1H), 4.44-4.56 (м, 3H), 7.27 (ддд, J=7.64, 2.08, 1.89 Hz, 1H), 7.45-7.52 (м, 3H), 7.53-7.58 (м, 1H), 7.85-7.91 (м, 2H), 8.39 (дт, J=7.89, 0.85 Hz, 1H), 8.65 (с, 1H).

5 Стадія F: Отримання 1-Етил-3-((S)-3-((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-оксо-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)квінолін-4(1H)-один (Сполука 296).

До розчину трет-бутил ((S)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (67 мг, 93.07 мкмоль) в CH₂Cl₂ (1.50 мл) додавали TFA (0.5 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім концентрували. Залишок очищали препаративною-
10 ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі TFA, яку потім перетворювали в сіль HCl (53,5 мг, 87,6 %) у вигляді твердої речовини... РХМС m/z=620.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.38 (т, J=7.07 Hz, 3H), 1.52-1.61 (м, 1H) 1.62-1.70 (м, 1H), 1.71-1.82 (м, 3H), 2.20 (дд, J=12.88, 7.83 Hz, 1H), 2.94-3.05 (м, 1H), 3.05-3.20 (м, 4H), 3.21 (с, 3H), 3.26-3.42 (м, 1H), 3.78-3.86 (м, 1H), 3.88-3.99 (м, 2H), 4.07 (д, J=5.05 Hz, 2H), 4.12-4.21 (м, 1H), 4.46 (к, J=7.24 Hz, 2H), 5.90 (д, J=4.80 Hz, 1H), 7.30 (дд, J=8.08, 1.77 Hz, 1H), 7.44 (т, J=1.52 Hz, 1H), 7.49-7.56 (м, 2H), 7.59 (т, J=7.83 Hz, 1H), 7.82-7.91 (м, 2H), 8.24 (дд, J=7.33, 1.26 Hz, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.88 (шс, 2H).

20 Приклад 1.67: Отримання 1-етил-3-((R)-3-((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 337).

Стадія A: Отримання (R)-бензил 3-(((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

25 Розчин (R)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксирану (100 мг, 0,44 ммоль) і (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (0,25 г, 0,88 ммоль) в EtOH (8,8 мл) нагрівали при 70° С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрувалася. До залишку додавали етилацетат, потім промивали водою і розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували в наступній стадії без очищення. РХМС m/z=519.6 [M+H]⁺.

30 Стадія B: Отримання (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

До розину (R)-бензил 3-(((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (176 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (8,8 мл) при кімнатній температурі додавали DIEA (0,15 мл, 0,88 ммоль) та (Вос)₂O (0,19 г, 0,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли ДХМ, потім промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (166 мг, 61,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС m/z=619.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.46 (с, 9H), 1.48-1.54 (м, 1H), 1.61-1.69 (м, 1H), 1.70-1.77 (м, 2H), 2.06-2.14 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.34-3.46 (м, 2H), 3.54-3.70 (м, 3H), 3.84 (дд, J=8.84, 7.07 Hz, 1H), 3.94-4.11 (м, 3H), 4.13-4.20 (м, 1H), 4.48-4.57 (м, 2H), 5.11 (с, 2H), 7.27-7.37 (м, 6H), 7.50 (т, J=1.26 Hz, 1H), 7.52-7.58 (м, 2H).

Стадія C: Отримання трет-бутил ((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату.

45 До розину (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (187 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали Pd/C (32,16 мг, 30,22 мкмоль) в атмосфері нітрогену. Реакцію поміщали під балонний H₂ і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували через прокладку з целіту®, потім промивали MeOH. Фільтрат концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (137 мг, 93,5 %) у вигляді білої піноподобної речовини. Цей матеріал використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС m/z=485.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.47 (с, 9H), 1.49-1.84 (м, 4H), 2.08 (т, J=7.96 Hz, 2H), 2.37-2.66 (м, 2H), 2.67-2.78 (м, 1H), 2.87-3.00 (м, 1H), 3.12 (с, 3H), 3.25-3.34 (м, 1H), 3.57 (ддд, J=14.65, 4.80, 1.52 Hz, 1H), 3.78-3.85 (м, 1H), 3.95 (ддд, J=8.78, 7.64, 5.56 Hz, 1H), 3.99-4.06 (м, 1H), 4.06-4.11 (м, 1H), 4.13-4.21 (м, 1H), 4.46-4.57 (м, 1H), 7.30 (дт, J=7.01, 2.43 Hz, 1H), 7.50 (т, J=2.02 Hz, 1H), 7.52-7.58 (м, 2H).

Стадія D: Отримання трет-бутил ((R)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату.

60 До розчину трет-бутил ((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)карбамату (137 мг, 0,28 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) додавали DIEA (0,17 мл,

0.96 ммоль) та 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид (0.13 г, 0.28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили водою і екстрагували ІПС/ДХМ (10 %, 2×100мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем і сушили над Na₂SO₄, потім фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали колоночною хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої піноподобної твердої речовини (116 мг, 57,0 %). РХМС m/z=720.6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.32-1.37 (м, 13H), 1.45-1.54 (м, 1H), 1.56-1.64 (м, 1H), 1.67-1.73 (м, 2H), 1.92-1.98 (м, 1H), 3.04-3.22 (м, 7H), 3.33-3.44 (м, 2H), 3.63 (т, J=7.96 Hz, 1H), 3.79 (т, J=8.21 Hz, 1H), 3.90-4.01 (м, 3H), 4.34-4.50 (м, 3H), 5.20 (д, J=4.55 Hz, 1H), 7.25 (дд, J=8.08, 2.27 Hz, 1H), 7.39 (с, 1H), 7.44-7.49 (м, 1H), 7.50-7.57 (м, 2H), 7.82-7.90 (м, 2H), 8.26 (д, J=8.59 Hz, 1H), 8.61 (с, 1H).

Стадія Е: Отримання 1-етил-3-((R)-3-((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 337).

Розчин трет-бутил ((R)-8-((1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іл)((R)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамату (116 мг, 0.16 ммоль) в TFA (0.5 мл, 6.529 ммоль) та CH₂Cl₂ (1.50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім концентрували. Залишок очищали препаративною-BEPX з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (74,3 мг, 70,3 %). РХМС m/z=620.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 MHz, D₂O) δ м.ч. 1.54 (т, J=7.20 Hz, 3H), 1.66-1.76 (м, 1H), 1.78-1.93 (м, 4H), 2.39 (дд, J=13.39, 7.58 Hz, 1H), 3.08-3.20 (м, 1H), 3.20-3.24 (м, 1H), 3.24 (с, 3H), 3.25-3.33 (м, 2H), 3.40-3.49 (м, 2H), 3.87-4.02 (м, 2H), 4.09-4.15 (м, 1H), 4.16-4.25 (м, 2H), 4.27-4.33 (м, 1H), 4.52 (к, J=7.24 Hz, 2H), 7.37 (дт, J=8.08, 1.26 Hz, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.54-7.64 (м, 2H), 7.67 (т, J=7.33 Hz, 1H), 7.91-8.01 (м, 2H), 8.36 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.77 (с, 1H).

Приклад 1.68: Отримання додаткових сполук даного винаходу.

Наведені нижче сполуки були отримані з використанням аналогічних методів, описаних у наведених вище прикладах, з відповідних проміжних сполук, отриманих через комерційні джерела або синтезованих, як описано вище, або згідно з отриманням за літературою. Конкретні методи, які використовуються для отримання сполук і РХМС [M+H]⁺ для кожної сполуки, наведені нижче:

Сполука 2, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-2-(хлорометил)оксиран, 3-(метилсульфоніл)фенол, нафтален-2-сульфоніл хлорид, Спосіб С, РХМС m/z=575.4 [M+H]⁺; Сполука 5, Проміжні продукти, що використовуються: 3-(метилсульфоніл)фенол, 3-((2-гідроксиметил)сульфоніл)фенол, Спосіб С, РХМС m/z=605.4 [M+H]⁺; Сполука 6, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С1, Спосіб D, РХМС m/z=603.4 [M+H]⁺; Сполука 7, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С2, Спосіб D, РХМС m/z=615 [M+H]⁺; Сполука 8, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С3, Спосіб D, РХМС m/z=603.4 [M+H]⁺; Сполука 9, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С4, Спосіб D, РХМС m/z=657.4 [M+H]⁺; Сполука 10, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С5, Спосіб D, РХМС m/z=617.4 [M+H]⁺; Сполука 11, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С6, Спосіб D, РХМС m/z=631.6 [M+H]⁺; Сполука 12, Проміжні продукти, що використовуються: бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфонілхлорид, С7, Спосіб С, РХМС m/z=600.4 [M+H]⁺; Сполука 13, Проміжні продукти, що використовуються: бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфонілхлорид, С8, Спосіб С, РХМС m/z=629.4 [M+H]⁺; Сполука 14, Проміжні продукти, що використовуються: бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфоніл хлорид, С9, Спосіб С, РХМС m/z=671.4 [M+H]⁺; Сполука 16, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-оксиран-2-ілметил)карбамат, С11, Спосіб С, РХМС m/z=657.6 [M+H]⁺; Сполука 17, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С12, Спосіб D, РХМС m/z=651.6 [M+H]⁺; Сполука 18, Проміжні продукти, що використовуються: бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфонілхлорид, С62, Спосіб С, РХМС m/z=615.4 [M+H]⁺; Сполука 19, Проміжні продукти, що використовуються: бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфоніл хлорид, С14, Спосіб С, РХМС m/z=629.6 [M+H]⁺; Сполука 20, Проміжні продукти, що використовуються: бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфонілхлорид, С15, Спосіб С, РХМС m/z=651.2 [M+H]⁺; Сполука

21, Проміжні продукти, що використовуються: бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфонілхлорид, С16, Спосіб С, РХМС $m/z=616.2$ $[M+H]^+$; Сполука 22, Проміжні продукти, що використовуються: бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфонілхлорид, С17, Спосіб С, РХМС $m/z=604$ $[M+H]^+$; Сполука 23, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (R)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, Спосіб D, РХМС $m/z=575.4$ $[M+H]^+$; Сполука 24, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-іодифенокси)метил)оксиран, натрій оксетан-3-сульфінат, Спосіб В: Стадія D та I: Стадія В, РХМС $m/z=617.4$ $[M+H]^+$; Сполука 25, Проміжні продукти, що використовуються: 8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С19, Спосіб D, РХМС $m/z=617.4$ $[M+H]^+$; Сполука 26, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С10, Спосіб D, РХМС $m/z=589.4$ $[M+H]^+$; Сполука 27, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С10, Спосіб D, РХМС $m/z=589.2$ $[M+H]^+$; Сполука 29, Проміжні продукти, що використовуються: (2S)-1-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол, 5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-сульфоніл хлорид, Спосіб J, РХМС $m/z=579.8$ $[M+H]^+$; Сполука 30, Проміжні продукти, що використовуються: (2S)-1-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол, 7-хлоробензо[с][1,2,5]оксадіазол-4-сульфонілхлорид, Спосіб J, РХМС $m/z=601.4$ $[M+H]^+$; Сполука 31, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3-хлоробензен-1-сульфонілхлорид, Спосіб E: (Стадія С, D), РХМС $m/z=559$ $[M+H]^+$; Сполука 32, Проміжні продукти, що використовуються: (2S)-1-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-ол, 4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-сульфонілхлорид, Спосіб J, РХМС $m/z=556.4$ $[M+H]^+$; Сполука 33, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (R)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, Спосіб D, РХМС $m/z=575.4$ $[M+H]^+$; Сполука 34, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=606.4$ $[M+H]^+$; Сполука 35, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=605.6$ $[M+H]^+$; Сполука 36, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, (1-етил-1Н-піразол-4-іл)борна кислота, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=619.4$ $[M+H]^+$; Сполука 37, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, трет-бутил4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилат, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=591.2$ $[M+H]^+$; Сполука 38, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, 1-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=633.6$ $[M+H]^+$; Сполука 39, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, 1-циклопропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=631.4$ $[M+H]^+$; Сполука 40, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, (1-метил-1Н-піразол-4-іл)борна кислота, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=605.6$ $[M+H]^+$; Сполука 41, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)борна кислота, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=630$ $[M+H]^+$; Сполука 42, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, (4-сульфамойлфеніл)боронова кислота, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=680.4$ $[M+H]^+$; Сполука 43, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромфеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, піридин-4-ілборонова кислота, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=602.2$ $[M+H]^+$; Сполука 44, Проміжні продукти, що використовуються: трет-

- бутил(8-((3-бромовеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, (2-метилпіридин-4-іл)борна кислота, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=617.4$ $[M+H]^+$; Сполука 45, Проміжні продукти, що використовуються:
- 5 трет-бутил(8-((3-бромовеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піридин, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=602.4$ $[M+H]^+$; Сполука 46, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, піридин-3-сульфонілхлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=526.6$ $[M+H]^+$; Сполука 47, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, бензенсульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=525.6$ $[M+H]^+$; Сполука 48, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3-метилбензен-1-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=539.4$ $[M+H]^+$; Сполука 49, Проміжні
- 15 продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3-метоксибензен-1-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=555.6$ $[M+H]^+$; Сполука 50, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3-(трифлуорометил)бензен-1-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=593.4$ $[M+H]^+$; Сполука 51, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 5-фенілтіофен-2-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=607.6$ $[M+H]^+$; Сполука 52, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3,5-
- 25 діметилізоксазол-4-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=544.4$ $[M+H]^+$; Сполука 53, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=596.4$ $[M+H]^+$; Сполука 54, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3-флуоробензен-1-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=543.4$ $[M+H]^+$; Сполука 55, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3-ціанобензен-1-
- 35 сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=550.4$ $[M+H]^+$; Сполука 56, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 2-(2-амінотіазол-4-іл)оцтова кислота, Спосіб К, РХМС $m/z=525.6$ $[M+H]^+$; Сполука 57, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-
- 40 азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 2- нафтойна кислота, Спосіб К, РХМС $m/z=539.4$ $[M+H]^+$; Сполука 58, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 1-етил-5-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=557.4$ $[M+H]^+$; Сполука 59, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 5-хлоронафтален-2-сульфонілхлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=609.5$ $[M+H]^+$; Сполука 60, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, бензофуран-2-
- 45 сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=565.4$ $[M+H]^+$; Сполука 61, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, бензофуран-5-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=565.4$ $[M+H]^+$; Сполука 62, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 1Н-індол-5-
- 55 сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=565.2$ $[M+H]^+$; Сполука 63, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромовеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, піридин-3-ілборонова кислота, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=602.4$ $[M+H]^+$; Сполука 65, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 1Н-індол-2-
- 60

карбонова кислота, Спосіб К, РХМС $m/z=528.6$ $[M+H]^+$; Сполука 66, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 1Н-індол-3-карбонова кислота, Спосіб К, РХМС $m/z=528.4$ $[M+H]^+$; Сполука 67, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 1Н-індол-5-карбонова кислота, Спосіб К, РХМС $m/z=528.5$ $[M+H]^+$; Сполука 68, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 1Н-індол-6-карбонова кислота, Спосіб К, РХМС $m/z=528.4$ $[M+H]^+$; Сполука 69, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромовеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, Спосіб Н: Стадія Е, РХМС $m/z=603.2$ $[M+H]^+$; Сполука 70, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромовеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=617.3$ $[M+H]^+$; Сполука 71, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил(8-((3-бромовеніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)карбамат, піримідн-5-ілборна кислота, Спосіб Н: (Стадія С, Е), РХМС $m/z=603.4$ $[M+H]^+$; Сполука 72, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, піридин-2-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=526.6$ $[M+H]^+$; Сполука 73, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 6-хлоронафтален-2-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=609.6$ $[M+H]^+$; Сполука 74, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 2,3-дигідробензофуран-5-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=567.4$ $[M+H]^+$; Сполука 75, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, хінолін-6-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=576.2$ $[M+H]^+$; Сполука 76, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, С35, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=565.4$ $[M+H]^+$; Сполука 77, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 1Н-індазол-5-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=565.5$ $[M+H]^+$; Сполука 79, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-((4'-(гідроксиметил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, етанамін, Спосіб Н: Стадія D, Е, РХМС $m/z=658.4$ $[M+H]^+$; Сполука 80, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-((4'-(гідроксиметил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, пропан-2-амін, Спосіб Н: Стадія D, Е, РХМС $m/z=672.4$ $[M+H]^+$; Сполука 81, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-((4'-(гідроксиметил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 2-метилпропан-1-амін, Спосіб Н: Стадія D, Е, РХМС $m/z=686.6$ $[M+H]^+$; Сполука 82, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)(8-((4'-(гідроксиметил)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 2,2,2-трифлуороетанамін, Спосіб Н: Стадія D, Е, РХМС $m/z=712.4$ $[M+H]^+$; Сполука 83, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, хроман-6-сульфоніл хлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=611.6$ $[M+H]^+$; Сполука 84, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфоніл хлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=626.4$ $[M+H]^+$; Сполука 85, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((S)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, хінолін-3-сульфоніл хлорид, Спосіб Н: (Стадія В, Е), РХМС $m/z=576.4$ $[M+H]^+$; Сполука 87, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, хроман-7-сульфоніл хлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=611.4$ $[M+H]^+$; Сполука 89, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 5-бромопіридин-3-сульфоніл хлорид, (4-((трет-

бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)борна кислота, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=661.6 [M+H]⁺; Сполука 90, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 5-бромопідирин-3-сульфоніл хлорид, 1-метил-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразоле, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=636.7 [M+H]⁺; Сполука 91, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 3-бромобензен-1-сульфоніл хлорид, 4-(((трет-

бутوکсикарбоніл)аміно)метил)феніл)борна кислота, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=660.7 [M+H]⁺; Сполука 92, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, хінолін-3-сульфоніл хлорид, Спосіб Е, РХМС m/z=588.5 [M+H]⁺; Сполука 93, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол,

хінолін-6-сульфоніл хлорид, Спосіб Е, РХМС m/z=606.8 [M+H]⁺; Сполука 94, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-2-(хлорометил)оксиран, 3-((метилсульфоніл)метил)фенол, Спосіб С, РХМС m/z=589.4 [M+H]⁺; Сполука 95, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C21, Спосіб В: Стадія D, РХМС m/z=590.4 [M+H]⁺; Сполука 96, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 3-

бромобензен-1-сульфоніл хлорид, піридин-4-ілборонова кислота, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=632.6 [M+H]⁺; Сполука 97, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 3-бромобензен-1-сульфоніл хлорид, піридин-3-

ілборонова кислота, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=632.6 [M+H]⁺; Сполука 98, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, хінолін-7-сульфоніл хлорид, Спосіб Е, РХМС m/z=606.7 [M+H]⁺; Сполука 99, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-

(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 4-бромобензен-1-сульфоніл хлорид, піридин-3-ілборонова кислота, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=632.7 [M+H]⁺; Сполука 100, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 3-

бромобензен-1-сульфоніл хлорид, 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=632.6 [M+H]⁺; Сполука 101, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 4-бромобензен-1-

сульфоніл хлорид, піридин-4-ілборонова кислота, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=632.7 [M+H]⁺; Сполука 102, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 4-бромобензен-1-сульфоніл хлорид, дізопропіл піридин-2

ілборонат сполука з 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (1:1), Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=632.6 [M+H]⁺; Сполука 103, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-

(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, 4-бромобензен-1-сульфоніл хлорид, 4-(((трет-бутوکсикарбоніл)аміно)метил)феніл)борна кислота, Способи А: (Стадія А, В, С) та М: (Стадія В, С, D), РХМС m/z=660.8 [M+H]⁺; Сполука 104, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((1-

-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C21, Спосіб В: Стадія D, РХМС m/z=611.6 [M+H]⁺; Сполука 105, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, (S)-2-((3-

(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, ізохінолін-5-сульфоніл хлорид, Спосіб Е, РХМС m/z=606.8 [M+H]⁺; Сполука 106, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C22, Спосіб В: Стадія D, РХМС m/z=634.8 [M+H]⁺; Сполука 107, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C23, Спосіб В: Стадія D, РХМС m/z=646.2 [M+H]⁺; Сполука 108, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C24, Спосіб В: Стадія D, РХМС m/z=647.6 [M+H]⁺; Сполука 109, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C22, Спосіб В: Стадія D, РХМС m/z=634.6 [M+H]⁺; Сполука 110, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-

[illegible]

- ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=632.8$ $[M+H]^+$; Сполука 137, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)ацетамід, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=619.4$ $[M+H]^+$; Сполука 138, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С13, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=616.4$ $[M+H]^+$; Сполука 139, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С1, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=604.6$ $[M+H]^+$; Сполука 140, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С2, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=616.4$ $[M+H]^+$; Сполука 141, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С26, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=606.6$ $[M+H]^+$; Сполука 142, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С28, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=633.6$ $[M+H]^+$; Сполука 143, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)феноксид)метил)оксиран, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=602.6$ $[M+H]^+$; Сполука 144, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)феноксид)метил)оксиран, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=602.4$ $[M+H]^+$; Сполука 145, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С29, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=676.6$ $[M+H]^+$; Сполука 146, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С30, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=632.4$ $[M+H]^+$; Сполука 147, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=632.4$ $[M+H]^+$; Сполука 148, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2,2-діфлуор-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=642.4$ $[M+H]^+$; Сполука 149, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С27, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=634.6$ $[M+H]^+$; Сполука 150, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С25, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=641.4$ $[M+H]^+$; Сполука 151, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=627.6$ $[M+H]^+$; Сполука 152, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(метилсульфоніл)феноксид)метил)оксиран, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=597.4$ $[M+H]^+$; Сполука 153, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, С3, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=625.4$ $[M+H]^+$; Сполука 155, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=653.6$ $[M+H]^+$; Сполука 156, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2,2-діфлуоро-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=663.4$ $[M+H]^+$; Сполука 157, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-бромобензен-1-сульфоніл хлорид, (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Спосіб F, РХМС $m/z=686.4$ $[M+H]^+$; Сполука 158, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((5-бром-2-етокси)феніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Спосіб M, РХМС $m/z=730.6$ $[M+H]^+$; Сполука 159, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)ацетамід, Спосіб В: Стадія D, РХМС $m/z=640.4$ $[M+H]^+$; Сполука 161, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2,2-діфлуор-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, (R)-8-((5-бром-2-етокси)феніл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, 5-бром-2-етоксибензен-1-сульфонілхлорид, (4-(((бензилокси)карбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Способи В: (Стадія А, В, С) та F:

[illegible]

іл)карбамат, 5-бром-2-етоксибензен-1-сульфонілхлорид, (4-(((трет-
 бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Спосіб М: (Стадія В, С, D), РХМС
 $m/z=717.6$ $[M+H]^+$; Сполука 180, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-бензил 3-((трет-
 бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-бромобензен-1-сульфоніл
 5 хлорид, (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (4-(1-аміно-2-
 метилпропан-2-іл)феніл)боронова кислота, Спосіб В: (Стадія А, В, С) та F: (Стадія А, В, Е, F),
 РХМС $m/z=728.6$ $[M+H]^+$; Сполука 181, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-
 ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-бромобензен-1-
 10 сульфоніл хлорид, (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (4-(1-
 аміно-2-метилпропан-2-іл)феніл)боронова кислота, Спосіб В: (Стадія А, В, С) та F: (Стадія А, В,
 Е, F), РХМС $m/z=728.6$ $[M+H]^+$; Сполука 182, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-
 бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-
 бромобензен-1-сульфонілхлорид, (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 15 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (4-(амінометил)-3-флуорофеніл)боронова
 кислота, Спосіб В: (Стадія А, В, С) та F: (Стадія А, В, Е, F), РХМС $m/z=704.6$ $[M+H]^+$; Сполука
 183, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-
 азаспіро[4.5]декан-3-амін, (S)-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)ацетамід, Спосіб В:
 Стадія D, РХМС $m/z=620.2$ $[M+H]^+$; Сполука 184, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-
 бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-
 20 бромобензен-1-сульфоніл хлорид, (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (4-(1-((трет-
 бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)феніл)боронова кислота, Спосіб В: (Стадія А, В, С) та F:
 (Стадія А, В, Е, F), РХМС $m/z=712.6$ $[M+H]^+$; Сполука 185, Проміжні продукти, що
 використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-
 25 бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 5-бромпіридин-3-сульфонілхлорид,
 Спосіб Е, РХМС $m/z=662.6$ $[M+H]^+$; Сполука 186, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-
 (1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 5-бромпіридин-3-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС
 $m/z=660.6$ $[M+H]^+$; Сполука 187, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-бензил 3-((трет-
 30 бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 5-бром-2-етоксибензен-1-
 сульфонілхлорид, (S)-2-метил-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)пропан-1-ол, (4-
 (((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Спосіб В: (Стадія А, В, С) та F:
 (Стадія А, В, Е, F), РХМС $m/z=732.8$ $[M+H]^+$; Сполука 188, Проміжні продукти, що
 використовуються: (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
 35 карбоксилат, 5-бром-2-етоксибензен-1-сульфонілхлорид, (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (4-(1-((трет-
 бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)феніл)боронова кислота, Спосіб В: (Стадія А, В, С) та F:
 (Стадія А, В, Е, F), РХМС $m/z=756.6$ $[M+H]^+$; Сполука 190, Проміжні продукти, що
 використовуються: (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-
 40 карбоксилат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (4-(2-ацетамідоетил)феніл)боронова кислота,
 Спосіб В: (Стадія А, В, С) та F: (Стадія А, В, Е, F), РХМС $m/z=742.6$ $[M+H]^+$; Сполука 191,
 Проміжні продукти, що використовуються: (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-
 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 45 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (4-(2-ацетамідоетил)феніл)боронова кислота,
 Спосіб В: (Стадія А, В, С) та F: (Стадія А, В, Е, F), РХМС $m/z=742.4$ $[M+H]^+$; Сполука 192,
 Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-бром-2-метилбензен-1-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС
 $m/z=673.2$ $[M+H]^+$; Сполука 193, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 50 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-бром-4-метоксибензен-1-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС
 $m/z=691.4$ $[M+H]^+$; Сполука 194, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 4-бром-3-метилбензен-1-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС
 $m/z=675.4$ $[M+H]^+$; Сполука 195, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 55 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, піридин-3-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=582.6$
 $[M+H]^+$; Сполука 196, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-
 60 ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-

[illegible]

[illegible]

- $m/z=704.4$ $[M+H]^+$; Сполука 231, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(метилсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 5-бром-2-етоксибензен-1-сульфонілхлорид, (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Спосіб F, РХМС $m/z=674.4$ $[M+H]^+$;
- 5 Сполука 232, Проміжні продукти, що використовуються: C3, (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 5-бром-2-етоксибензен-1-сульфонілхлорид, (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Спосіб M: (Стадія B, C, D), РХМС $m/z=702.4$ $[M+H]^+$; Сполука 233, Проміжні продукти, що використовуються: C33, (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, Спосіб B: Стадія D, РХМС $m/z=608.6$ $[M+H]^+$;
- 10 Сполука 234, Проміжні продукти, що використовуються: C33, (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, Спосіб B: Стадія D, РХМС $m/z=608.6$ $[M+H]^+$; Сполука 235, Проміжні продукти, що використовуються: C33(R)-8-((1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)сульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, Спосіб B: Стадія D, РХМС $m/z=629.4$ $[M+H]^+$; Сполука 236, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілхлорид, Спосіб E, РХМС $m/z=662.6$ $[M+H]^+$; Сполука 237, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-бром-4-етоксибензен-1-сульфонілхлорид, (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Спосіб F, РХМС $m/z=730.6$ $[M+H]^+$;
- 20 Сполука 238, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2,2-діфлуоро-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бром-4-метоксибензен-1-сульфонілхлорид, (4-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)феніл)боронова кислота, Способи B: (Стадія A, B, C) та F: (Стадія A, B, E, F), РХМС $m/z=726.4$ $[M+H]^+$; Сполука 239, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2,2-діфлуоро-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бром-4-метоксибензен-1-сульфонілхлорид, (4-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)феніл)боронова кислота, Способи B: (Стадія A, B, C) та F: (Стадія A, B, E, F), РХМС $m/z=752.2$ $[M+H]^+$; Сполука 240, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, 2-метилпропан-2-амін, Способи B та L, РХМС $m/z=742.8$ $[M+H]^+$; Сполука 241, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, 2-метилбутан-2-амін, Способи B та L, РХМС $m/z=756.6$ $[M+H]^+$; Сполука 242, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, 2,2,2-трифлуороетанамін, Способи B та L, РХМС $m/z=768.6$ $[M+H]^+$;
- 40 Сполука 243, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-трет-бутил 1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, азетидин, Способи B та L, РХМС $m/z=726.2$ $[M+H]^+$; Сполука 244, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, пропан-1-амін, Способи B та L, РХМС $m/z=728.6$ $[M+H]^+$;
- 45 Сполука 245, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, бутан-1-амін, Способи B та L, РХМС $m/z=742.8$ $[M+H]^+$; Сполука 246, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, морфолін, Способи B та L, РХМС $m/z=756.6$ $[M+H]^+$; Сполука 247, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-трет-бутил1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, 2-метоксиетанамін, Способи B та L, РХМС $m/z=744.6$ $[M+H]^+$; Сполука 248, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C34, Спосіб B: Стадія D, РХМС $m/z=624.4$ $[M+H]^+$; Сполука 249, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C34, Спосіб B: Стадія D, РХМС
- 60

[illegible]

формілфеніл)боронова кислота, 2-метоксипропанамін, Способи В та L, РХМС m/z=744.8 [M+H]⁺; Сполука 268, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, етанамін,
Способи В та L, РХМС m/z=714.6 [M+H]⁺; Сполука 269, Проміжні продукти, що
використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-
трет-бутил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-
формілфеніл)боронова кислота, циклобутанамін, Способи В та L, РХМС m/z=740.6 [M+H]⁺;
Сполука 270, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-
ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-трет-бутил-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-
ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, трет-
бутил(2-аміноетил)карбамат, Способи В та L, РХМС m/z=729.6 [M+H]⁺; Сполука 271, Проміжні
продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-
ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-трет-бутил-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-
ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, трет-
бутил(3-амінопропіл)карбамат, Способи В та L, РХМС m/z=743.8 [M+H]⁺; Сполука 272, Проміжні
продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-
ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-трет-бутил-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-
ілкарбамат, 3-бромобензен-1-сульфонілхлорид, (4-формілфеніл)боронова кислота, 2-
метилпропан-1-амін, Способи В та L, РХМС m/z=742.6 [M+H]⁺; Сполука 273, Проміжні продукти,
що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-іл)карбамат, C38, Спосіб Е, РХМС m/z=651.6
[M+H]⁺; Сполука 274, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(
циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-
іл)карбамат, C48, Спосіб Е, РХМС m/z=637.6 [M+H]⁺; Сполука 275, Проміжні продукти, що
використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-
окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-іл)карбамат, C36, Спосіб Е, РХМС m/z=637.6 [M+H]⁺; Сполука 276,
Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(2-аміно-2-
оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-іл)карбамат,
C36, Спосіб E2, РХМС m/z=654.6 [M+H]⁺; Сполука 277, Проміжні продукти, що
використовуються: (S)-2-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метилоксиран, (S)-бензил 3-аміно-
1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, C48, Спосіб Е, РХМС m/z=637.6 [M+H]⁺; Сполука 278,
Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(2-аміно-2-
оксоетил)сульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-іл)карбамат,
C48, Спосіб E2, РХМС m/z=654.6 [M+H]⁺; Сполука 280, Проміжні продукти, що
використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-
окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 5-оксо-6,7-дигідро-5Н-pyrrolo[3,4-b]піридин-3-
сульфонілхлорид, Спосіб N, РХМС m/z=607.6 [M+H]⁺; Сполука 281, Проміжні продукти, що
використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-
окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідazo[4,5-b]піридин-6-
сульфонілхлорид, Спосіб N, РХМС m/z=608.4 [M+H]⁺; Сполука 282, Проміжні продукти, що
використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-
окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-сульфонілхлорид, Спосіб N,
РХМС m/z=606.6 [M+H]⁺; Сполука 283, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(
оксиран-2-ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, C48, Спосіб Е, РХМС m/z=667.2 [M+H]⁺; Сполука 284,
Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-
ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, C43, Спосіб Е, РХМС m/z=638.6 [M+H]⁺; Сполука 285,
Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-
ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, C44, Спосіб Е, РХМС m/z=640.2 [M+H]⁺; Сполука 286,
Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-
ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, C45, Спосіб Е, РХМС m/z=653.4 [M+H]⁺; Сполука 287,
Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(оксиран-2-
ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-
азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, 3-метил-3Н-імідazo[4,5-b]піридин-5-сульфонілхлорид, Спосіб
Е, РХМС m/z=636.6 [M+H]⁺; Сполука 288, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-(3-(
оксиран-2-ілметокси)фенілсульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-

азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C46, Спосіб Е, РХМС $m/z=681.4$ $[M+H]^+$; Сполука 289, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-сульфонілхлорид, Спосіб N, РХМС $m/z=610.6$ $[M+H]^+$; Сполука 290, Проміжні

5 продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 4-метил-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид, Спосіб N, РХМС $m/z=623.6$ $[M+H]^+$; Сполука 291, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-b]піридин-6-сульфонілхлорид, Спосіб N, РХМС $m/z=608.8$ $[M+H]^+$; Сполука 292, Проміжні

10 продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=676.4$ $[M+H]^+$; Сполука 293, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-

15 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=676.4$ $[M+H]^+$; Сполука 294, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-метил-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)пропан-1-ол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид, Спосіб

20 Е, РХМС $m/z=678.4$ $[M+H]^+$; Сполука 295, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C63, Спосіб Е, РХМС $m/z=662.6$ $[M+H]^+$; Сполука 296, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (S)-бензил 3-аміно-1-окса-8-

25 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C63, Спосіб Е, РХМС $m/z=662.6$ $[M+H]^+$; Сполука 298, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2,2-діфлуор-2-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)етанол, (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид, Спосіб

30 В, РХМС $m/z=686.4$ $[M+H]^+$; Сполука 299, Проміжні продукти, що використовуються: C33, (R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид, Спосіб В, РХМС $m/z=652.6$ $[M+H]^+$; Сполука 300, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-

35 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, нафтален-2-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=631.6$ $[M+H]^+$; Сполука 301, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C56, Спосіб Е, РХМС $m/z=675.4$ $[M+H]^+$; Сполука 302, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-(1-((3-(оксиран-2-ілметокси)феніл)сульфоніл)циклопропіл)метанол, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-

40 азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C57, Спосіб Е, РХМС $m/z=621.6$ $[M+H]^+$; Сполука 303, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C47, Спосіб Е, РХМС $m/z=609.6$ $[M+H]^+$; Сполука 304, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-

45 аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1-(2-метоксиетил)-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=667.4$ $[M+H]^+$; Сполука 305, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C42, Спосіб Е, РХМС $m/z=637.6$ $[M+H]^+$; Сполука 306, Проміжні продукти, що використовуються: C26, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-

50 8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=650.6$ $[M+H]^+$; Сполука 307, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C49, Спосіб Е, РХМС $m/z=591.4$ $[M+H]^+$; Сполука 308, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-

55 аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1Н-індол-3-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=590.6$ $[M+H]^+$; Сполука 309, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C31, Спосіб Е, РХМС $m/z=591.4$ $[M+H]^+$; Сполука 311, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіл)((R)-1-окса-

60 8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 1Н-індол-3-сульфонілхлорид, Спосіб А: Стадія F, G, РХМС

$m/z=564.4$ $[M+H]^+$; Сполука 312, Проміжні продукти, що використовуються: C26, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 1H-індол-3-сульфонілхлорид, Спосіб Е, РХМС $m/z=594.6$ $[M+H]^+$; Сполука 313, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C50, Спосіб Е, РХМС $m/z=607.6$ $[M+H]^+$; Сполука 314, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, C61, бромоетан, Спосіб G, РХМС $m/z=664.6$ $[M+H]^+$; Сполука 315, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, C53, іодоетан, Спосіб G, РХМС $m/z=660.6$ $[M+H]^+$; Сполука 316, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 7-флуор-4-гідроксигінолін-3-сульфонілхлорид, іодоетан, Спосіб G, РХМС $m/z=664.6$ $[M+H]^+$; Сполука 317, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, C60, іодоетан, Спосіб G, РХМС $m/z=660.6$ $[M+H]^+$; Сполука 318, Проміжні продукти, що використовуються: трет-бутил((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіл)((R)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-іл)карбамат, 4-гідрокси-7-метилхінолін-3-сульфонілхлорид, іодоетан, Спосіб G, РХМС $m/z=660.6$ $[M+H]^+$; Сполука 319, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C51, Спосіб Е, РХМС $m/z=592.4$ $[M+H]^+$; Сполука 323, Проміжні продукти, що використовуються: C3, C52, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, Спосіб Е3, РХМС $m/z=638.6$ $[M+H]^+$; Сполука 324, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C60, Спосіб Е3, РХМС $m/z=632.6$ $[M+H]^+$; Сполука 325, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C61, Спосіб Е3, РХМС $m/z=636.6$ $[M+H]^+$; Сполука 328, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, C52, Спосіб Е3, РХМС $m/z=636.6$ $[M+H]^+$; Сполука 330, Проміжні продукти, що використовуються: (S)-2-((3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)метил)оксиран, (R)-бензил 3-аміно-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат, 4-гідрокси-7-метилхінолін-3-сульфоніл хлорид, Спосіб Е3, РХМС $m/z=632.6$ $[M+H]^+$; Сполука 335, Проміжні продукти, що використовуються: нафтален-2-сульфоніл хлорид, 3-((метилсульфоніл)метил)фенол, Спосіб С, РХМС $m/z=589.2$ $[M+H]^+$; та Сполука 336, Проміжні продукти, що використовуються: (R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-3-амін, C21, Спосіб В, РХМС $m/z=590.4$ $[M+H]^+$.

Нижче наведені наступні дані ЯМР для вибраних вище сполук:

Сполука 2, ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ м.ч. 1.37 (с, 9H), 1.47-1.81 (м, 5H), 1.84-2.01 (м, 1H), 2.42-2.48 (м, 1H), 2.57-2.76 (м, 3H), 2.92-3.01 (м, 1H), 3.27-3.39 (м, 3H), 3.43-3.50 (м, 1H), 3.51-3.59 (м, 1H), 3.63-3.74 (м, 1H), 4.32-4.54 (м, 1H), 7.66-7.80 (м, 3H), 8.08 (д, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.17 (д, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (д, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.43 (с, 1H).

Сполука 6, ^1H ЯМР (400 MHz, CD $_3$ OD) δ м.ч. 0.98 (т, $J=7.33\text{Hz}$, 3H), 1.59-1.72 (м, 3H), 1.76-1.95 (м, 4H), 2.28 (дд, $J=12.63$, 7.33 Hz, 1H), 2.71-2.89 (м, 2H), 3.06-3.19 (м, 3H), 3.26 (т, $J=9.98\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.55 (м, 2H), 3.79-3.89 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.03-4.12 (м, 2H), 4.23 (д, $J=4.80\text{Hz}$, 1H), 7.29 (д, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.44 (с, 1H), 7.48-7.60 (м, 2H), 7.62-7.74 (м, 2H), 7.77 (д, $J=8.59\text{Hz}$, 1H), 8.01 (д, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 8.08 (д, $J=6.57\text{Hz}$, 2H), 8.37 (с, 1H).

Сполука 7, ^1H ЯМР (400 MHz, CD $_3$ OD) δ м.ч. 0.09-0.17 (м, 2H), 0.46-0.55 (м, 2H), 0.86-0.99 (м, 1H), 1.60-1.71 (м, 1H), 1.75-1.94 (м, 4H), 2.28 (дд, $J=13.77$, 7.96 Hz, 1H), 2.73-2.90 (м, 2H), 3.06-3.18 (м, 3H), 3.22-3.30 (м, 1H), 3.49 (т, $J=11.49\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.88 (м, 1H), 3.92-4.03 (м, 2H), 4.08 (д, $J=4.29\text{Hz}$, 2H), 4.22 (дд, $J=8.46$, 3.41 Hz, 1H), 7.30 (т, $J=3.16\text{Hz}$, 1H), 7.46 (с, 1H), 7.51-7.57 (м, 2H), 7.61-7.74 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.59$, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 8.08 (д, $J=7.33\text{Hz}$, 2H), 8.38 (с, 1H).

Сполука 8, ^1H ЯМР (400 MHz, CD $_3$ OD) δ м.ч. 1.23 (д, $J=6.57\text{Hz}$, 6H), 1.66 (м, 1H), 1.75-1.95 (м, 4H), 2.28 (дд, $J=12.76$, 7.71 Hz, 1H), 2.72-2.90 (м, 2H), 3.05-3.18 (м, 1H), 3.21-3.29 (м, 1H), 3.34 (м, 1H), 3.48 (т, $J=12.38\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.88 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.08 (д, $J=4.80\text{Hz}$, 2H), 4.23 (дд, $J=8.97$, 3.66 Hz, 1H), 7.30 (д, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.45-7.50 (м, 1H), 7.56 (т, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.73 (м, 2H), 7.77 (д, $J=8.59\text{Hz}$, 1H), 8.00 (д, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 8.07 (д, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 8.37 (с, 1H).

Сполука 9, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.67 (тд, $J=10.74$, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.92 (м, 4H), 2.28 (ддд, $J=13.58$, 8.15, 2.53 Hz, 1H), 2.49-2.64 (м, 2H), 2.73-2.90 (м, 2H), 3.12 (дт, $J=12.82$, 9.51 Hz, 1H), 3.22-3.30 (м, 1H), 3.42-3.54 (м, 4H), 3.80-3.88 (м, 1H), 3.92-4.03 (м, 2H), 4.10 (д, $J=4.80$ Hz, 2H), 4.19-4.27 (м, 1H), 7.33 (ддд, $J=7.39$, 2.34, 2.15 Hz, 1H), 7.50 (д, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.53-7.62 (м, 2H), 7.63-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.59$, 1.77 Hz, 1H), 8.00 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.08 (д, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Сполука 11, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 0.86 (дд, $J=6.57$, 1.01 Hz, 6H), 1.46-1.55 (м, 2H), 1.56-1.70 (м, 2H), 1.76-1.92 (м, 4H), 2.28 (ддд, $J=13.64$, 8.08, 2.53 Hz, 1H), 2.73-2.89 (м, 2H), 3.07-3.15 (м, 1H), 3.15-3.22 (м, 2H), 3.25 (дт, $J=12.82$, 2.81 Hz, 1H), 3.49 (т, $J=12.76$ Hz, 2H), 3.80-3.88 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.04-4.12 (м, 2H), 4.19-4.27 (м, 1H), 7.29 (ддд, $J=8.08$, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.42-7.48 (м, 1H), 7.54 (ддд, $J=15.28$, 7.83, 7.71 Hz, 2H), 7.63-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.59$, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.08 (д, $J=8.84$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Сполука 12, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.59-1.70 (м, 1H), 1.71-1.93 (м, 4H), 2.14-2.32 (м, 1H), 2.32-2.53 (м, 1H), 2.73-2.88 (м, 2H), 2.88-3.03 (м, 1H), 3.08-3.26 (м, 1H), 3.33-3.42 (м, 1H), 3.43-3.55 (м, 2H), 3.75-3.85 (м, 1H), 3.87-4.04 (м, 2H), 7.14-7.57 (м, 4H), 7.63-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.72$, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.08 (д, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.38 (с, 1H).

Сполука 13, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.61-1.74 (м, 1H), 1.74-1.95 (м, 8H), 1.96-2.06 (м, 2H), 2.29 (дд, $J=13.64$, 8.08 Hz, 1H), 2.56-2.68 (м, 1H), 2.74-2.89 (м, 2H), 3.07-3.18 (м, 1H), 3.25 (дд, $J=12.88$, 3.03 Hz, 1H), 3.43-3.54 (м, 2H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.93-4.02 (м, 2H), 4.08 (дд, $J=4.93$, 2.40 Hz, 2H), 4.18-4.27 (м, 1H), 7.29 (ддд, $J=8.08$, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.42 (т, $J=2.52$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (м, 1H), 7.54 (т, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.68 (кд, $J=7.96$, 7.71 Hz, 2H), 7.77 (дд, $J=8.59$, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.08 (д, $J=8.84$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.26$ Hz, 1H).

Сполука 14, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.68 (тд, $J=10.99$, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.95 (м, 6H), 2.23-2.38 (м, 3H), 2.74-2.89 (м, 2H), 3.07-3.17 (м, 1H), 3.21-3.30 (м, 2H), 3.49 (т, $J=12.88$ Hz, 2H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.04-4.12 (м, 2H), 4.19-4.27 (м, 1H), 7.32 (ддд, $J=8.08$, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.46 (т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.56 (дт, $J=15.66$, 7.83 Hz, 2H), 7.68 (кд, $J=8.25$, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (дд, $J=8.72$, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.08 (д, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Сполука 16, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.08 (к, $J=12.29$ Hz, 2H), 1.14-1.31 (м, 3H), 1.57-1.72 (м, 4H), 1.75-1.93 (м, 7H), 2.29 (ддд, $J=13.77$, 7.96, 2.02 Hz, 1H), 2.73-2.90 (м, 2H), 3.09 (дд, $J=5.94$, 1.89 Hz, 2H), 3.14 (т, $J=9.22$ Hz, 1H), 3.22-3.30 (м, 1H), 3.42-3.57 (м, 2H), 3.78-3.88 (м, 1H), 3.93-4.02 (м, 2H), 4.04-4.12 (м, 2H), 4.18-4.27 (м, 1H), 7.29 (ддд, $J=7.89$, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45 (т, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.49-7.53 (м, 1H), 7.55 (т, $J=7.56$ Hz, 1H), 7.63-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.72$, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.09 (д, $J=8.84$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Сполука 17, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.16 (дддд, $J=11.81$, 7.83, 7.64, 3.79 Hz, 1H), 1.52-1.70 (м, 2H), 1.77-1.95 (м, 5H), 2.28 (ддд, $J=13.64$, 8.21, 2.40 Hz, 1H), 2.73-2.89 (м, 2H), 3.12 (дт, $J=12.82$, 9.51 Hz, 1H), 3.21-3.29 (м, 1H), 3.33-3.43 (м, 2H), 3.49 (т, $J=12.63$ Hz, 2H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.04-4.13 (м, 2H), 4.19-4.27 (м, 1H), 7.32 (дт, $J=7.33$, 2.27 Hz, 1H), 7.47 (д, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (м, 2H), 7.68 (кд, $J=8.25$, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (дд, $J=8.59$, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.08 (д, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.26$ Hz, 1H).

Сполука 18, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.68 (тд, $J=10.99$, 4.17 Hz, 1H), 1.76-2.08 (м, 6H), 2.11-2.22 (м, 2H), 2.29 (ддд, $J=13.77$, 8.08, 2.15 Hz, 1H), 2.40-2.53 (м, 2H), 2.73-2.89 (м, 2H), 3.06-3.17 (м, 1H), 3.26 (ддд, $J=12.82$, 9.66, 3.03 Hz, 1H), 3.44-3.56 (м, 2H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.92-4.03 (м, 3H), 4.03-4.11 (м, 2H), 4.17-4.27 (м, 1H), 7.28 (дд, $J=6.57$, 1.77 Hz, 1H), 7.40 (т, $J=2.77$ Hz, 1H), 7.47 (ддд, $J=7.71$, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 7.54 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.63-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.72$, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.09 (д, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Сполука 19, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.56-1.76 (м, 5H), 1.76-1.92 (м, 6H), 1.92-2.03 (м, 2H), 2.28 (ддд, $J=13.58$, 8.15, 2.27 Hz, 1H), 2.74-2.89 (м, 2H), 3.07-3.17 (м, 1H), 3.22-3.29 (м, 1H), 3.43-3.56 (м, 2H), 3.67 (дк, $J=8.65$, 7.14 Hz, 1H), 3.80-3.88 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.04-4.12 (м, 2H), 4.22 (секст, $J=3.79$ Hz, 1H), 7.29 (ддд, $J=8.02$, 2.59, 1.01 Hz, 1H), 7.44 (т, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.53 (ддд, $J=16.42$, 8.08, 7.83 Hz, 2H), 7.63-7.74 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.59$, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.08 (д, $J=8.84$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Сполука 20, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.66 (дд, $J=10.86$, 4.29 Hz, 1H), 1.75-1.92 (м, 4H), 2.28 (ддд, $J=13.83$, 8.15, 1.77 Hz, 1H), 2.74-2.89 (м, 2H), 3.02-3.12 (м, 1H), 3.22 (ддд, $J=12.69$, 9.54, 3.03 Hz, 1H), 3.45-3.56 (м, 2H), 3.82 (тд, $J=8.97$, 3.03 Hz, 1H), 3.90-4.02 (м, 4H), 4.17 (тд, $J=9.09$, 5.56 Hz, 1H), 4.48 (д, $J=1.26$ Hz, 2H), 7.09-7.15 (м, 3H), 7.24 (т, $J=7.45$ Hz, 3H), 7.27-7.33 (м, 2H), 7.45 (т, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.63-7.74 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.72$, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.09 (д, $J=8.84$ Hz, 2H), 8.38 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Сполука 21, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.68 (тд, $J=10.74$, 3.92 Hz, 1H), 1.75-1.92 (м, 4H), 2.24-2.34 (м, 1H), 2.73-2.88 (м, 2H), 3.06-3.16 (м, 1H), 3.21-3.29 (м, 1H), 3.44-3.56 (м, 2H),

3.84 (дд, J=8.21, 6.19 Hz, 1H) 3.93-4.03 (м, 2H), 4.09 (д, J=5.05 Hz, 2H), 4.23 (дд, J=8.72, 3.92 Hz, 1H), 4.37 (д, J=7.58 Hz, 4H), 4.53 (к, J=7.24 Hz, 1H), 7.37 (д, J=7.07 Hz, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.59 (дт, J=15.16, 7.58 Hz, 2H), 7.64-7.74 (м, 2H), 7.77 (дд, J=8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.09 (д, J=8.84 Hz, 2H), 8.38 (с, 1H).

5 Сполука 22, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.68 (тд, J=11.12, 4.29 Hz, 1H), 1.76-1.93 (м, 4H), 2.25-2.33 (м, 1H), 2.73-2.87 (м, 2H), 3.08-3.17 (м, 1H), 3.22-3.28 (м, 1H), 3.35-3.43 (м, 3H), 3.46-3.53 (м, 3H), 3.58 (тд, J=6.76, 1.64 Hz, 2H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.94-4.02 (м, 2H), 4.10 (д, J=5.05 Hz, 2H), 4.19-4.27 (м, 1H), 7.37 (д, J=9.35 Hz, 1H), 7.52 (д, J=1.77 Hz, 1H), 7.58-7.64 (м, 2H), 7.64-7.74 (м, 2H), 7.77 (дд, J=8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.09 (д, J=9.09 Hz, 2H), 8.38 (д, J=1.01 Hz, 1H).

10 Сполука 23, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.67 (тд, J=10.74, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.92 (м, 4H), 2.28 (дд, J=13.89, 8.34 Hz, 1H), 2.72-2.89 (м, 2H), 3.05-3.14 (м, 4H), 3.28 (дд, J=12.76, 3.16 Hz, 1H), 3.43-3.55 (м, 2H), 3.77-3.88 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.08 (дд, J=4.93, 1.64 Hz, 2H), 4.23 (дддд, J=9.60, 4.99, 4.86, 3.03 Hz, 1H), 7.28 (дд, J=6.57, 2.78 Hz, 1H), 7.49 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.52-7.58 (м, 2H), 7.62-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, J=8.59, 2.02 Hz, 1H), 8.00 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.08 (д, J=9.09 Hz, 2H), 8.37 (д, J=1.26 Hz, 1H).

15 Сполука 24, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.68 (тд, J=10.86, 4.29 Hz, 1H), 1.76-1.95 (м, 4H), 2.28 (ддд, J=13.71, 8.15, 2.40 Hz, 1H), 2.74-2.90 (м, 2H), 3.12 (дт, J=12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.26 (ддд, J=12.88, 9.98, 3.16 Hz, 1H), 3.49 (т, J=12.51 Hz, 2H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.08 (д, J=5.05 Hz, 2H), 4.19-4.26 (м, 1H), 4.66-4.75 (м, 1H), 4.76-4.89 (м, 4H), 7.32 (ддд, J=8.08, 2.65, 1.14 Hz, 1H), 7.46 (т, J=2.27 Hz, 1H), 7.51 (дт, J=8, 1.26 Hz, 1H), 7.56 (т, J=2.83 Hz, 1H), 7.68 (кд, J=8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (дд, J=8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.08 (д, J=8.59 Hz, 2H), 8.38 (д, J=1.26 Hz, 1H).

20 Сполука 25, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 0.97 (т, J=7.45 Hz, 3H), 1.22 (д, J=6.82 Hz, 3H), 1.35-1.48 (м, 1H), 1.67 (тд, J=10.86, 3.79 Hz, 1H), 1.76-1.98 (м, 5H), 2.22-2.33 (м, 1H), 2.72-2.89 (м, 2H), 3.12 (ддд, J=12.51, 9.60, 9.47 Hz, 2H), 3.22-3.29 (м, 1H), 3.49 (т, J=12.76 Hz, 1H), 3.78-3.89 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.08 (д, J=4.29 Hz, 2H), 4.18-4.27 (м, 1H), 7.30 (дд, J=8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.47 (д, J=8.21 Hz, 1H), 7.55 (т, J=7.96 Hz, 1H), 7.63-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, J=8.59, 1.52 Hz, 1H), 8.01 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.08 (д, J=8.84 Hz, 2H), 8.37 (с, 1H).

25 Сполука 26, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.20 (т, J=7.33 Hz, 3H), 1.68 (дт, J=10.99, 4.42 Hz, 1H), 1.75-1.97 (м, 4H), 2.28 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.73-2.89 (м, 2H), 3.06-3.15 (м, 1H), 3.20 (к, J=7.33 Hz, 2H), 3.24-3.29 (м, 2H), 3.34-3.37 (м, 1H), 3.44-3.56 (м, 2H), 3.79-3.85 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.08 (дд, J=5.05, 1.52 Hz, 2H), 4.18-4.26 (м, 1H), 7.30 (ддд, J=8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.44 (т, J=J=2.27 Hz, 1H), 7.50 (дт, J=8.21, 1.39 Hz, 1H), 7.55 (т, J=8.08 Hz, 1H), 7.64-7.74 (м, 2H), 7.78 (дд, J=8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.09 (д, J=8.84 Hz, 2H), 8.38 (д, J=1.52 Hz, 1H).

30 Сполука 27, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.20 (т, J=7.45 Hz, 3H), 1.68 (тд, J=10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.75-1.97 (м, 4H), 2.29 (дд, J=13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.81 (дк, J=14.43, 11.27 Hz, 2H), 3.07-3.16 (м, 1H), 3.16-3.28 (м, 3H), 3.44-3.54 (м, 2H), 3.56-3.77 (м, 1H), 3.80-3.88 (м, 1H), 3.91-4.02 (м, 2H), 4.08 (дд, J=5.18, 1.64 Hz, 2H), 4.17-4.26 (м, 1H), 7.30 (ддд, J=8.08, 2.65, 1.14 Hz, 1H), 7.44 (т, J=2.53 Hz, 1H), 7.50 (дк, J=8.08, 1.39 Hz, 1H), 7.56 (к, J=7.83 Hz, 1H), 7.63-7.74 (м, 2H), 7.77 (дд, J=8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.06-8.11 (м, 2H), 8.38 (д, J=1.52 Hz, 1H).

35 Сполука 29, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.60-1.69 (м, 1H), 1.77-1.91 (м, 8H), 2.31 (ддд, J=13.71, 8.27, 2.27 Hz, 1H), 2.63-2.77 (м, 2H), 2.85 (шс, 4H), 3.11 (с, 3H), 3.12-3.19 (м, 1H), 3.25-3.30 (м, 1H), 3.33-3.44 (м, 2H), 3.88 (тд, J=8.72, 3.03 Hz, 1H), 3.95-4.07 (м, 2H), 4.07-4.17 (м, 2H), 4.25 (тд, J=9.22, 3.41 Hz, 1H), 7.25-7.33 (м, 2H), 7.42-7.46 (м, 2H), 7.51 (т, J=1.77 Hz, 1H), 7.53-7.60 (м, 2H).

40 Сполука 30, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.59-1.71 (м, 1H), 1.77-1.91 (м, 4H), 2.33 (ддд, J=7.83, 6.06 2.27 Hz, 1H), 3.01-3.20 (м, 6H), 3.28 (дд, J=9.22, 3.16 Hz, 1H), 3.67 (т, J=13.52 Hz, 2H), 3.89 (тд, J=8.08, 6.06 Hz, 1H), 3.96-4.15 (м, 4H), 4.25 (дт, J=9.09, 3.79 Hz, 1H), 7.30 (тд, J=4.67, 2.53 Hz, 1H), 7.50 (д, J=1.26 Hz, 1H), 7.53-7.59 (м, 2H), 7.77 (д, J=7.33 Hz, 1H), 8.04 (д, J=7.58 Hz, 1H).

45 Сполука 31, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.68 (тд, J=12.63, 4.80 Hz, 1H), 1.79-1.98 (м, 5H), 2.26-2.37 (м, 1H), 2.66-2.83 (м, 2H), 3.09-3.20 (м, 4H), 3.27 (шс, 1H), 3.40-3.52 (м, 2H), 3.89 (тд, J=8.65, 2.40 Hz, 1H), 3.97-4.08 (м, 2H), 4.08-4.15 (м, 2H), 4.25 (шс, 1H), 7.26-7.35 (м, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.57 (д, J=5.05 Hz, 2H), 7.61 (т, J=7.83 Hz, 1H), 7.67-7.74 (м, 2H), 7.77 (т, J=1.77 Hz, 1H).

50 Сполука 32, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.65 (тд, J=10.74, 3.92 Hz, 1H), 1.76-1.90 (м, 4H), 2.30 (ддд J=13.52, 8.21, 2.27 Hz, 1H), 2.66-2.83 (м, 2H), 2.92 (с, 3H), 3.11 (с, 3H), 3.12-3.20 (м, 1H), 3.25-3.30 (м, 1H), 3.34-3.40 (м, 2H), 3.90 (тд, J=9.22, 3.79 Hz, 1H), 3.96-4.08 (м, 2H), 4.08-4.15 (м, 2H), 4.26 (дт, J=9.35, 3.28 Hz, 1H), 4.32 (т, J=4.55 Hz, 2H), 6.84 (д, J=8.34 Hz, 1H), 6.96 (д,

J=2.27 Hz, 1H), 6.97-7.01 (м, 1H), 7.27-7.34 (м, 1H), 7.50 (т, J=1.26 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.05 Hz, 2H).

5 Сполука 33, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.60-1.71 (м, 1H), 1.75-1.92 (м, 4H), 2.29 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.74-2.89 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 3.15 (д, J=9.85 Hz, 1H), 3.25 (дд, J=12.76, 3.16 Hz, 1H), 3.42-3.56 (м, 2H), 3.79-3.88 (м, 1H), 3.93-4.01 (м, 2H), 4.04-4.13 (м, 2H), 4.18-4.26 (м, 1H), 7.24-7.31 (м, 1H), 7.49 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.51-7.58 (м, 2H), 7.63-7.73 (м, 2H), 7.77 (дд, J=8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.08 (д, J=8.59 Hz, 2H), 8.38 (д, J=1.52 Hz, 1H).

10 Сполука 34, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.61-1.71 (м, 1H), 1.78-1.96 (м, 4H), 2.29 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.81 (кт, J=12.25, 3.03 Hz, 2H), 3.05-3.15 (м, 1H), 3.24-3.27 (м, 1H), 3.34-3.37 (м, 1H), 3.40 (т, J=6.32 Hz, 2H), 3.45-3.55 (м, 2H), 3.85 (т, J=6.19 Hz, 3H), 3.93-4.03 (м, 2H), 4.09 (дд, J=4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.18-4.26 (м, 1H), 7.29 (ддд, J=6.25, 2.97, 2.65 Hz, 1H), 7.47 (т, J=1.26 Hz, 1H), 7.51-7.57 (м, 2H), 7.62-7.74 (м, 2H), 7.78 (дд, J=8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.09 (д, J=8.84 Hz, 2H), 8.38 (с, 1H).

15 Сполука 36, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.50 (т J=7.33 Hz, 3H), 1.68 (дд, J=11.24, 4.17 Hz, 1H), 1.77-1.95 (м, 4H), 2.31 (ддд, J=7.96, 6.32, 5.94 Hz, 1H), 2.69-2.86 (м, 2H), 3.08-3.19 (м, 4H), 3.23-3.29 (м, 1H), 3.40-3.53 (м, 2H), 3.87 (тд, J=8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.95-4.06 (м, 2H), 4.10 (дд, J=4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.24 (к, J=7.33 Hz, 3H), 7.30 (тд, J=4.61, 2.65 Hz, 1H), 7.50 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.05 Hz, 2H), 7.58-7.63 (м, 2H), 7.83-7.94 (м, 3H), 8.14 (с, 1H).

20 Сполука 37, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.68 (тд, J=10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.78-1.95 (м, 4H), 2.31 (ддд, J=13.77, 8.21, 1.77 Hz, 1H), 2.70-2.87 (м, 2H), 3.08-3.19 (м, 4H), 3.27 (ддд, J=9.98, 3.03, 2.91 Hz, 1H), 3.40-3.53 (м, 2H), 3.87 (тд, J=8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.94-4.05 (м, 2H), 4.10 (дд, J=5.05, 2.27 Hz, 2H), 4.20-4.29 (м, 1H), 7.25-7.33 (м, 1H), 7.50 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.05 Hz, 2H), 7.61 (д, J=5.31 Hz, 2H), 7.86-7.94 (м, 2H), 8.07 (с, 2H).

25 Сполука 38, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 0.94 (т, J=7.33 Hz, 3H), 1.68 (тд, J=10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.78-1.97 (м, 6H), 2.31 (ддд, J=13.77, 8.21, 1.77 Hz, 1H), 2.70-2.86 (м, 2H), 3.08-3.18 (м, 4H), 3.24-3.29 (м, 1H), 3.38-3.53 (м, 2H), 3.87 (тд, J=8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.94-4.06 (м, 2H), 4.08-4.12 (м, 2H), 4.15 (т, J=6.95 Hz, 2H), 4.24 (дтт, J=9.09, 3.54 Hz, 1H), 7.25-7.33 (м, 1H), 7.50 (т, J=1.52 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.31 Hz, 2H), 7.59-7.62 (м, 2H), 7.84-7.93 (м, 3H), 8.14 (с, 1H).

30 Сполука 39, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.11 (м, 2H), 1.11-1.18 (м, 2H), 1.68 (тд, J=10.99, 4.42 Hz, 1H), 1.77-1.96 (м, 4H), 2.31 (дд, J=13.52, 7.96 Hz, 1H), 2.69-2.86 (м, 2H), 3.08-3.19 (м, 4H), 3.24-3.29 (м, 2H), 3.39-3.52 (м, 2H), 3.66-3.76 (м, 1H), 3.83-3.92 (м, 1H), 3.94-4.05 (м, 2H), 4.10 (дд, J=4.80, 2.53 Hz, 2H), 4.19-4.27 (м, 1H), 4.54 (шс, 1H), 7.26-7.36 (м, 1H), 7.50 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.05 Hz, 2H), 7.58-7.63 (м, 2H), 7.84-7.94 (м, 3H), 8.18 (с, 1H).

35 Сполука 40, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.68 (тд, J=10.86, 4.04 Hz, 1H), 1.78-1.95 (м, 4H), 2.31 (ддд, J=13.77, 8.21, 1.77 Hz, 1H), 2.70-2.85 (м, 2H), 3.09-3.18 (м, 4H), 3.24-3.29 (м, 1H), 3.46 (т, J=12.76 Hz, 2H), 3.87 (тд, J=8.72, 3.03 Hz, 1H), 3.95 (с, 3H), 3.97-4.05 (м, 2H), 4.06-4.14 (м, 2H), 4.24 (дт, J=9.09, 3.54 Hz, 1H), 7.26-7.33 (м, 1H), 7.50 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.31 Hz, 2H), 7.58-7.62 (м, 2H), 7.82-7.91 (м, 3H), 8.09 (с, 1H).

40 Сполука 41, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.69 (тд, J=11.12, 4.04 Hz, 1H), 1.77-1.97 (м, 4H), 2.32 (ддд, J=13.71, 8.27, 2.27 Hz, 1H), 2.78 (кд, J=11.94, 2.91 Hz, 2H), 3.09-3.19 (м, 4H), 3.25-3.29 (м, 1H), 3.43-3.55 (м, 2H), 3.88 (тд, J=8.59, 5.81 Hz, 1H), 3.96-4.06 (м, 2H), 4.10 (дд, J=4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.19 (с, 2H), 4.22-4.29 (м, 1H), 7.26-7.34 (м, 1H), 7.49 (т, J=1.26 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.05 Hz, 2H), 7.60 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.69-7.82 (м, 4H), 7.93-8.01 (м, 2H).

45 Сполука 42, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.69 (тд, J=11.24, 4.42 Hz, 1H), 1.79-1.98 (м, 4H), 2.32 (ддд, J=13.77, 8.21, 1.77 Hz, 1H), 2.70-2.85 (м, 2H), 3.09-3.19 (м, 4H), 3.24-3.29 (м, 1H), 3.44-3.56 (м, 2H), 3.87 (тд, J=8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.95-4.05 (м, 2H), 4.10 (дд J=4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.19-4.28 (м, 1H), 7.26-7.33 (м, 1H), 7.50 (д, J=1.52 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.05 Hz, 2H), 7.75 (т, J=7.96 Hz, 1H), 7.81-7.89 (м, 3H), 7.98-8.06 (м, 4H).

50 Сполука 44, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.63-1.74 (м, 1H), 1.80-1.99 (м, 4H), 2.33 (ддд, J=7.26, 5.46, 1.77 Hz, 5H), 2.70-2.85 (м, 4H), 3.08-3.20 (м, 2H), 3.24-3.30 (м, 2H), 3.50-3.61 (м, 1H), 3.82-3.91 (м, 1H), 3.96-4.06 (м, 2H), 4.06-4.15 (м, 2H), 4.19-4.28 (м, 1H), 7.26-7.33 (м, 1H), 7.49 (т, J=1.01 Hz, 1H), 7.56 (д, J=5.31 Hz, 2H), 7.86 (т, J=7.83 Hz, 1H), 7.99 (дт, J=8.08, 1.26, 1.01 Hz, 1H), 8.04 (д, J=5.81 Hz, 1H), 8.12 (с, 1H), 8.19 (д, J=7.83 Hz, 1H), 8.22 (т, J=1.64 Hz, 1H), 8.69 (д, J=6.06 Hz, 1H).

55 Сполука 45, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.62-1.73 (м, 1H), 1.78-1.97 (м, 4H), 2.31 (ддд, J=13.77, 8.21, 2.02 Hz, 1H), 2.73-2.89 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.12-3.18 (м, 1H), 3.24-3.29 (м, 1H), 3.42-3.58 (м, 2H), 3.83-3.90 (м, 1H), 3.95-4.05 (м, 2H), 4.06-4.13 (м, 2H), 4.19-4.27 (м, 1H), 7.25-7.33 (м, 1H), 7.46-7.51 (м, 2H), 7.54-7.58 (м, 2H), 7.76 (т, J=7.83 Hz, 1H), 7.87 (дт, J=7.83, 1.39 Hz, 1H), 7.96-8.04 (м, 2H), 8.27 (дт, J=7.83, 1.39 Hz, 1H), 8.39 (т, J=1.64 Hz, 1H), 8.70 (дт, J=4.86, 1.36 Hz, 1H).

Сполука 46, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.61-1.72 (м, 1H), 1.79-1.96 (м, 4H), 2.33 (ддд, $J=13.89$, 8.34, 2.02 Hz, 1H), 2.69-2.84 (м, 2H), 3.09-3.20 (м, 4H), 3.24-3.30 (м, 1H), 3.44-3.60 (м, 2H), 3.84-3.94 (м, 1H), 3.98-4.08 (м, 2H), 4.11 (дд, $J=4.93$, 2.40 Hz, 2H), 4.21-4.29 (м, 1H), 7.25-7.34 (м, 1H), 7.50 (т, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.57 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 7.68 (дд, $J=8.08$, 4.80 Hz, 1H), 8.21 (дд, $J=8.21$, 1.89 Hz, 1H), 8.85 (шс, 1H), 8.94 (шс, 1H).

Сполука 47, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.59-1.70 (м, 1H), 1.77-1.94 (м, 4H), 2.30 (ддд, $J=13.77$, 8.21, 2.27 Hz, 1H), 2.66-2.81 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.16 (т, $J=9.47$ Hz, 1H), 3.28 (дд, $J=9.47$, 3.16 Hz, 1H), 3.43 (т, $J=12.63$ Hz, 2H), 3.88 (тд, $J=8.72$, 5.94 Hz, 1H), 3.95-4.06 (м, 2H), 4.10 (дд, $J=4.93$, 1.89 Hz, 2H), 4.25 (дт, $J=9.09$, 3.54 Hz, 1H), 7.25-7.34 (м, 1H), 7.50 (т, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.56 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 7.59-7.64 (м, 2H), 7.65-7.71 (м, 1H), 7.74-7.81 (м, 2H).

Сполука 48, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.58-1.70 (м, 1H), 1.77-1.94 (м, 4H), 2.31 (ддд, $J=13.83$, 8.27, 2.15 Hz, 1H), 2.45 (с, 3H), 2.67-2.79 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.16 (т, $J=9.47$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (м, 1H), 3.42 (т, $J=12.76$ Hz, 2H), 3.88 (тд, $J=8.59$, 6.06 Hz, 1H), 3.94-4.07 (м, 2H), 4.11 (дд, $J=4.93$, 2.15 Hz, 2H), 4.25 (дтт, $J=9.22$, 3.41 Hz, 1H), 7.26-7.34 (м, 1H), 7.45-7.52 (м, 3H), 7.53-7.63 (м, 4H).

Сполука 49, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.59-1.71 (м, 1H), 1.78-1.94 (м, 4H), 2.31 (ддд, $J=13.83$, 8.27, 2.15 Hz, 1H), 2.68-2.84 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.16 (т, $J=9.47$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (м, 1H), 3.43 (т, $J=13.01$ Hz, 2H), 3.84-3.93 (м, 4H), 3.96-4.07 (м, 2H), 4.11 (дд, $J=4.93$, 2.15 Hz, 2H), 4.21-4.29 (м, 1H), 7.21-7.36 (м, 4H), 7.49-7.60 (м, 4H).

Сполука 50, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.62-1.71 (м, 1H), 1.78-1.96 (м, 4H), 2.32 (ддд, $J=13.83$, 8.27, 1.89 Hz, 1H), 2.67-2.82 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.16 (т, $J=9.22$ Hz, 1H), 3.24-3.30 (м, 1H), 3.44-3.58 (м, 2H), 3.84-3.92 (м, 1H), 3.96-4.07 (м, 2H), 4.11 (дд, $J=4.93$, 2.40 Hz, 2H), 4.25 (дт, $J=8.84$, 3.54 Hz, 1H), 7.27-7.33 (м, 1H), 7.50 (т, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.54-7.61 (м, 2H), 7.85 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.98-8.04 (м, 2H), 8.06 (д, $J=7.83$ Hz, 1H).

Сполука 51, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.65-1.76 (м, 1H), 1.82-2.00 (м, 4H), 2.34 (ддд, $J=13.64$, 8.21, 2.15 Hz, 1H), 2.81-2.97 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.17 (т, $J=9.60$ Hz, 1H), 3.26-3.30 (м, 1H), 3.47 (т, $J=12.63$ Hz, 2H), 3.91 (тд, $J=9.16$, 3.92 Hz, 1H), 3.98-4.14 (м, 4H), 4.25 (дт, $J=9.22$, 3.41 Hz, 1H), 7.27-7.33 (м, 1H), 7.37-7.52 (м, 5H), 7.54-7.56 (м, 2H), 7.56 (с, 1H), 7.65-7.72 (м, 2H).

Сполука 52, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.62-1.72 (м, 1H), 1.82-1.94 (м, 4H), 2.31-2.41 (м, 4H), 2.63 (с, 3H), 2.87-3.03 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 3.18 (ддд, $J=12.38$, 9.35, 9.09 Hz, 1H), 3.32-3.37 (м, 1H), 3.41-3.52 (м, 2H), 3.91-3.99 (м, 1H), 4.00-4.17 (м, 4H), 4.23-4.32 (м, 1H), 7.26-7.36 (м, 1H), 7.51 (т, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.54-7.60 (м, 2H).

Сполука 53, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.61-1.71 (м, 1H), 1.78-1.95 (м, 4H), 2.32 (ддд, $J=13.83$, 8.27, 2.15 Hz, 1H), 2.66-2.81 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.17 (т, $J=9.60$ Hz, 1H), 3.26-3.30 (м, 1H), 3.41 (т, $J=12.76$ Hz, 2H), 3.89 (тд, $J=8.34$, 5.81 Hz, 1H), 3.97-4.08 (м, 2H), 4.11 (дд, $J=4.93$, 2.40 Hz, 2H), 4.20-4.31 (м, 1H), 4.70 (с, 2H), 7.13 (д, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.27-7.33 (м, 2H), 7.37 (дд, $J=8.46$, 2.15 Hz, 1H), 7.50 (т, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (м, 2H).

Сполука 54, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.58-1.71 (м, 1H), 1.77-1.95 (м, 4H), 2.32 (ддд, $J=13.77$, 8.34, 2.15 Hz, 1H), 2.69-2.84 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.17 (т, $J=9.35$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (м, 1H), 3.39-3.53 (м, 2H), 3.89 (тд, $J=8.46$, 5.94 Hz, 1H), 3.96-4.08 (м, 2H), 4.11 (дд, $J=4.93$, 2.15 Hz, 2H), 4.25 (дт, $J=9.09$, 3.28 Hz, 1H), 7.26-7.34 (м, 1H), 7.40-7.48 (м, 1H), 7.49-7.54 (м, 2H), 7.57 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 7.59-7.69 (м, 2H).

Сполука 55, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.60-1.72 (м, 1H), 1.79-1.95 (м, 4H), 2.32 (ддд, $J=13.77$, 8.34, 2.15 Hz, 1H), 2.69-2.85 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 3.17 (т, $J=9.47$ Hz, 1H), 3.26-3.30 (м, 1H), 3.43-3.54 (м, 2H), 3.89 (тд, $J=8.46$, 5.94 Hz, 1H), 3.96-4.07 (м, 2H), 4.11 (дд, $J=5.05$, 2.27 Hz, 2H), 4.26 (дт, $J=9.09$, 3.54 Hz, 1H), 7.25-7.34 (м, 1H), 7.50 (т, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.56 (д, $J=5.05$ Hz, 2H), 7.81 (т, $J=7.71$ Hz, 1H), 8.05 (дддд, $J=11.05$, 7.96, 1.33, 1.14 Hz, 2H), 8.15 (т, $J=1.52$ Hz, 1H).

Сполука 63, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.71 (тд, $J=11.24$, 4.17 Hz, 1H), 1.80-2.00 (м, 4H), 2.34 (ддд, $J=13.39$, 7.96, 1.64 Hz, 1H), 2.70-2.89 (м, 2H), 3.07-3.20 (м, 4H), 3.24-3.29 (м, 1H), 3.50-3.61 (м, 2H), 3.83-3.93 (м, 1H), 3.98-4.08 (м, 2H), 4.11 (дд, $J=4.93$, 1.89 Hz, 2H), 4.26 (шс, 1H), 7.23-7.37 (м, 1H), 7.50 (д, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (м, 2H), 7.87 (т, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.98 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.14 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.18-8.28 (м, 2H), 8.92 (шс, 1H), 8.98 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 9.29 (шс, 1H).

Сполука 106, ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ м.ч. 1.30 (с, 6H), 1.56 (дд, $J=13.01$, 5.18 Hz, 1H), 1.72 (дд, $J=7.58$, 4.04 Hz, 2H), 1.81-1.89 (м, 2H), 2.00 (дд, $J=13.14$, 7.33 Hz, 1H), 2.67-2.75 (м, 1H), 2.76-2.88 (м, 3H), 3.40 (дд, $J=7.07$, 5.56 Hz, 1H), 3.52 (дд, $J=9.22$, 4.93 Hz, 1H), 3.56-3.65 (м, 2H), 3.73 (с, 2H), 3.82 (дд, $J=9.22$, 5.68 Hz, 1H), 3.97-4.04 (м, 3H), 5.30 (с, 2H), 7.16-7.23 (м, 1H), 7.34-7.38 (м, 1H), 7.43-7.52 (м, 2H), 7.66-7.73 (м, 1H), 7.90 (ддд, $J=8.53$, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 7.96 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.20 (д, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.60 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.17 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Сполука 107, ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ м.ч. 1.56 (дд, $J=13.01$, 5.18 Hz, 1H), 1.69-1.76 (м, 2H), 1.81-1.89 (м, 2H), 1.94-2.07 (м, 6H), 2.64-2.76 (м, 3H), 2.76-2.87 (м, 3H), 3.35-3.44 (м, 1H), 3.52 (дд, $J=9.09$, 4.80 Hz, 1H), 3.57-3.65 (м, 2H), 3.78-3.86 (м, 3H), 3.96-4.04 (м, 3H), 7.15-7.22 (м, 1H), 7.34-7.39 (м, 1H), 7.43-7.51 (м, 2H), 7.65-7.73 (м, 1H), 7.90 (ддд, $J=8.53$, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 7.96 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.21 (д, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.60 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.17 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Сполука 108, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.29 (с, 6H), 1.31-1.37 (м, 1H), 1.55-1.64 (м, 2H), 1.68-1.76 (м, 2H), 1.76-1.81 (м, 2H), 1.90 (дд, $J=12.88$, 7.58 Hz, 1H), 2.61-2.69 (м, 2H), 2.70-2.78 (м, 2H), 2.82-2.96 (м, 2H), 3.33-3.43 (м, 1H), 3.60-3.70 (м, 2H), 3.75-3.83 (м, 1H), 3.99 (шс, 4H), 4.55 (с, 1H), 7.25 (ддд, $J=8.08$, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.34-7.38 (м, 1H), 7.40-7.45 (м, 1H), 7.45-7.51 (м, 1H), 7.74-7.82 (м, 1H), 7.98 (ддд, $J=8.53$, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 8.17 (д, $J=9.60$ Hz, 2H), 8.82 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 9.12 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Сполука 109, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.28 (с, 6H), 1.61-1.71 (м, 1H), 1.77-1.95 (м, 4H), 2.30 (дд, $J=13.77$, 7.96 Hz, 1H), 2.75-2.90 (м, 2H), 3.14 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.22-3.29 (м, 1H), 3.46-3.58 (м, 2H), 3.65 (с, 2H), 3.81-3.90 (м, 1H), 3.92-4.02 (м, 2H), 4.04-4.12 (м, 2H), 4.20-4.28 (м, 1H), 7.27-7.33 (м, 1H), 7.38-7.42 (м, 1H), 7.44-7.50 (м, 1H), 7.54 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.74 (дд, $J=8.34$, 4.29 Hz, 1H), 8.09 (дд, $J=8.84$, 2.02 Hz, 1H), 8.25 (д, $J=9.09$ Hz, 1H), 8.51 (д, $J=2.02$ Hz, 1H), 8.64 (д, $J=7.33$ Hz, 1H), 9.07 (шс, 1H).

Сполука 110, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.61-1.71 (м, 1H), 1.77-1.91 (м, 4H), 1.92-2.02 (м, 2H), 2.05-2.15 (м, 2H), 2.30 (дд, $J=13.77$, 7.96 Hz, 1H), 2.60-2.74 (м, 2H), 2.76-2.91 (м, 2H), 3.14 (дд, $J=12.76$, 9.73 Hz, 1H), 3.23-3.29 (м, 1H), 3.46-3.60 (м, 2H), 3.71 (с, 2H), 3.82-3.90 (м, 1H), 3.94-4.02 (м, 2H), 4.03-4.11 (м, 2H), 4.19-4.28 (м, 1H), 7.23-7.31 (м, 1H), 7.39-7.43 (м, 1H), 7.45-7.49 (м, 1H), 7.50-7.56 (м, 1H), 7.74 (дд, $J=8.34$, 4.29 Hz, 1H), 8.10 (дд, $J=8.84$, 2.02 Hz, 1H), 8.25 (д, $J=8.84$ Hz, 1H), 8.52 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.65 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 9.07 (дд, $J=4.29$, 1.26 Hz, 1H).

Сполука 120, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.62-1.73 (м, 1H), 1.81-1.97 (м, 4H), 2.32 (дд, $J=13.64$, 8.08 Hz, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.73-2.88 (м, 2H), 3.14 (дд, $J=12.76$, 9.47 Hz, 1H), 3.41 (т, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.45-3.55 (м, 2H), 3.82-3.90 (м, 3H), 3.96-4.06 (м, 2H), 4.07-4.15 (м, 2H), 4.21-4.30 (м, 1H), 7.27-7.34 (м, 1H), 7.47-7.50 (м, 1H), 7.52-7.61 (м, 3H), 7.78-7.83 (м, 1H), 7.83-7.88 (м, 1H), 7.90-7.96 (м, 2H), 8.04 (д, $J=7.07$ Hz, 1H), 8.54 (д, $J=4.29$ Hz, 1H).

Сполука 125, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.69 (дд, $J=11.12$, 4.29 Hz, 1H), 1.79-1.95 (м, 4H), 2.29 (дд, $J=13.64$, 8.34 Hz, 1H), 2.73-2.89 (м, 2H), 3.09 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.26 (дд, $J=12.76$, 2.91 Hz, 1H), 3.40 (т, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.45-3.56 (м, 2H), 3.84 (т, $J=6.32$ Hz, 3H), 3.92-3.99 (м, 1H), 3.99-4.04 (м, 1H), 4.06-4.12 (м, 2H), 4.18-4.26 (м, 1H), 7.26-7.33 (м, 1H), 7.45-7.49 (м, 1H), 7.51-7.56 (м, 2H), 7.78 (т, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.81 (д, $J=7.07$ Hz, 1H), 7.87-7.91 (м, 1H), 8.15 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 8.21-8.26 (м, 1H), 8.39-8.44 (м, 1H), 8.49-8.52 (м, 1H).

Сполука 126, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.58-1.70 (м, 2H), 1.72-1.78 (м, 2H), 1.80-1.86 (м, 2H), 2.09 (дд, $J=13.14$, 7.83 Hz, 1H), 2.72-2.91 (м, 4H), 3.37-3.46 (м, 4H), 3.53 (квин, $J=5.81$ Hz, 1H), 3.60 (дд, $J=9.22$, 5.43 Hz, 1H), 3.85 (т, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.91 (дд, $J=9.35$, 6.06 Hz, 1H), 3.98-4.12 (м, 3H), 7.28 (ддд, $J=5.18$, 2.53, 2.40 Hz, 1H), 7.45-7.50 (м, 1H), 7.50-7.56 (м, 2H), 7.67 (дд, $J=6.82$, 5.05 Hz, 1H), 7.79 (т, $J=7.71$ Hz, 1H), 7.88-7.92 (м, 1H), 7.95-8.00 (м, 1H), 8.04 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.51 (д, $J=5.05$ Hz, 1H), 8.59 (д, $J=2.78$ Hz, 1H).

Сполука 127, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.61-1.69 (м, 2H), 1.72-1.79 (м, 1H), 1.81-1.86 (м, 2H), 2.12 (дд, $J=13.26$, 7.71 Hz, 1H), 2.61 (с, 3H), 2.77-2.88 (м, 3H), 2.92-2.96 (м, 1H), 3.40 (т, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.39-3.44 (м, 2H), 3.56-3.66 (м, 2H), 3.84 (т, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.89-3.94 (м, 1H), 4.01-4.12 (м, 3H), 7.25-7.31 (м, 2H), 7.44-7.47 (м, 1H), 7.48-7.55 (м, 2H), 7.72 (т, $J=7.71$ Hz, 1H), 7.70 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.77-7.84 (м, 2H), 8.24 (ддд, $J=7.71$, 1.52, 1.39 Hz, 1H), 8.35 (т, $J=1.64$ Hz, 1H).

Сполука 128, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.61 (дд, $J=13.01$, 5.94 Hz, 1H), 1.67 (дд, $J=10.48$, 4.17 Hz, 1H), 1.72-1.77 (м, 1H), 1.80-1.84 (м, 2H), 2.09 (дд, $J=13.14$, 7.58 Hz, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.72-2.91 (м, 4H), 3.37-3.43 (м, 2H), 3.40 (т, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.51-3.63 (м, 2H), 3.84 (т, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.90 (дд, $J=9.22$, 5.94 Hz, 1H), 4.00-4.10 (м, 3H), 7.27 (дт, $J=7.14$, 2.37 Hz, 1H), 7.45-7.47 (м, 1H), 7.48-7.55 (м, 2H), 7.72 (т, $J=7.71$ Hz, 1H), 7.75-7.79 (м, 1H), 7.79-7.82 (м, 1H), 7.82-7.85 (м, 1H), 8.23 (дт, $J=7.77$, 1.42 Hz, 1H), 8.34 (т, $J=1.52$ Hz, 1H), 8.51 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Сполука 129, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.61-1.70 (м, 2H), 1.73-1.79 (м, 1H), 1.80-1.85 (м, 2H), 2.12 (дд, $J=13.26$, 7.45 Hz, 1H), 2.47 (с, 3H), 2.76-2.88 (м, 3H), 2.92-2.97 (м, 1H), 3.40 (т, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.41-3.45 (м, 2H), 3.58-3.66 (м, 2H), 3.84 (т, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.88-3.95 (м, 1H), 4.01-4.12 (м, 3H), 7.26-7.30 (м, 2H), 7.46 (д, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.48-7.56 (м, 2H), 7.73 (т, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.78 (шс, 1H), 7.82-7.85 (м, 1H), 8.24 (дт, $J=7.83$, 1.39 Hz, 1H), 8.34 (т, $J=1.64$ Hz, 1H), 8.51 (д, $J=5.05$ Hz, 1H).

Сполука 134, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.58 (дд, $J=13.01$, 6.19 Hz, 1H), 1.63-1.70 (м, 1H), 1.70-1.77 (м, 1H), 1.78-1.86 (м, 2H), 2.07 (дд, $J=13.01$, 7.71 Hz, 1H), 2.71 (дд, $J=12.13$, 7.33 Hz, 1H), 2.76-2.88 (м, 3H), 3.36-3.43 (м, 2H), 3.40 (т, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.45-3.53 (м, 1H), 3.57 (т,

J=4.55 Hz, 1H), 3.84 (т, J=6.32 Hz, 2H), 3.89 (дд, J=9.22, 5.94 Hz, 1H), 3.98-4.08 (м, 3H), 7.06 (дд, J=8.08, 2.53 Hz, 1H), 7.27 (ддд, J=7.39, 2.34, 2.15 Hz, 1H), 7.44-7.47 (м, 1H), 7.48-7.56 (м, 2H), 7.73 (т, J=7.83 Hz, 1H), 7.84 (ддд, J=8.08, 1.39, 1.14 Hz, 1H), 7.89 (дд, J=7.58, 2.27 Hz, 1H), 8.04 (к, J=8.08 Hz, 1H), 8.32 (дт, J=7.83, 1.39 Hz, 1H), 8.41 (т, J=1.64 Hz, 1H).

5 Сполука 136, ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ м.ч. 1.03-1.08 (м, 2H), 1.55-1.63 (м, 3H), 1.69-1.74 (м, 2H), 1.82-1.89 (м, 2H), 2.01 (дд, J=13.01, 7.45 Hz, 1H), 2.69-2.76 (м, 1H), 2.77-2.87 (м, 3H), 3.37-3.45 (м, 1H), 3.53 (дд, J=9.22, 4.93 Hz, 1H), 3.57-3.63 (м, 2H), 3.65 (с, 2H), 3.82 (дд, J=9.09, 5.81 Hz, 1H), 4.02 (с, 3H), 7.14-7.20 (м, 1H), 7.39-7.42 (м, 1H), 7.43-7.49 (м, 2H), 7.66-7.74 (м, 1H), 7.90 (ддд, J=8.46, 6.95, 1.26 Hz, 1H), 7.96 (д, J=8.08 Hz, 1H), 8.20 (д, J=8.34 Hz, 1H), 8.60 (д, J=2.02 Hz, 1H), 9.17 (д, J=2.27 Hz, 1H).

10 Сполука 146, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.68-1.78 (м, 1H), 1.82-2.01 (м, 2H), 2.24-2.47 (м, 5H), 2.89-3.06 (м, 2H), 3.11-3.19 (м, 1H), 3.24-3.28 (м, 1H), 3.45-3.55 (м, 1H), 3.63 (т J=12.63 Hz, 2H), 3.87-3.94 (м, 1H), 3.99-4.06 (м, 2H), 4.07-4.16 (м, 3H), 4.22-4.31 (м, 1H), 7.30 (дд, J=8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.46 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.55 (т, J=7.96 Hz, 1H), 8.00 (т, J=7.45 Hz, 1H), 8.22 (т, J=7.58 Hz, 1H), 8.28-8.35 (м, 1H), 8.41 (д, J=8.08 Hz, 1H), 9.35 (д, J=1.01 Hz, 1H), 9.44 (д, J=1.77 Hz, 1H).

20 Сполука 147, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.12 (м, 2H), 1.46-1.51 (м, 2H), 1.64-1.75 (м, 1H), 1.79-1.98 (м, 4H), 2.33 (дд, J=13.89, 7.83 Hz, 1H), 2.77-2.92 (м, 2H), 3.16 (д, J=9.60 Hz, 1H), 3.24-3.29 (м, 1H), 3.53-3.65 (м, 2H), 3.71 (с, 2H), 3.83-3.89 (м, 1H), 3.97-4.03 (м, 2H), 4.05-4.14 (м, 2H), 4.18-4.28 (м, 1H), 7.28 (ддд, J=7.77, 2.59, 1.52 Hz, 1H), 7.46 (д, J=2.27 Hz, 1H), 7.47-7.57 (м, 2H), 8.03 (дд, J=8.46, 4.93 Hz, 1H), 8.27-8.33 (м, 1H), 8.34-8.40 (м, 1H), 8.72 (д, J=1.77 Hz, 1H), 9.07 (д, J=8.59 Hz, 1H), 9.25 (д, J=1.01 Hz, 1H).

25 Сполука 148, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.64-1.74 (м, 1H), 1.80-1.98 (м, 4H), 2.33 (дд, J=13.89, 7.83 Hz, 1H), 2.77-2.92 (м, 2H), 3.15 (дд, J=13.01, 9.73 Hz, 1H), 3.24-3.29 (м, 1H), 3.55-3.67 (м, 2H), 3.82-3.90 (м, 1H), 3.96-4.04 (м, 2H), 4.06-4.11 (м, 2H), 4.11-4.19 (м, 2H), 4.25 (дд, J=9.47, 3.16 Hz, 1H), 7.43 (дт, J=7.77, 2.05 Hz, 1H), 7.49-7.52 (м, 1H), 7.57-7.66 (м, 2H), 8.12 (дд, J=8.46, 5.18 Hz, 1H), 8.33-8.43 (м, 2H), 8.78 (д J=1.52 Hz, 1H), 9.20 (д, J=8.59 Hz, 1H), 9.31 (дд, J=5.05, 1.52 Hz, 1H).

30 Сполука 155, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.13 (м, 2H), 1.46-1.52 (м, 2H), 1.62-1.73 (м, 1H), 1.82-1.94 (м, 4H), 2.32-2.41 (м, 1H), 2.76-2.92 (м, 2H), 3.04 (с, 3H), 3.14-3.22 (м, 1H), 3.49 (шс, 4H), 3.59 (д, J=5.31 Hz, 1H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.75 (д, J=1.01 Hz, 1H), 3.94 (д, J=7.58 Hz, 1H), 4.00-4.17 (м, 4H), 4.28 (шс, 1H), 4.63 (шс, 2H), 7.26 (с, 1H), 7.30 (д, J=7.58 Hz, 1H), 7.48-7.51 (м, 2H), 7.49-7.57 (м, 1H), 7.83 (шс, 1H).

35 Сполука 156, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.63-1.73 (м, 1H), 1.83-1.96 (м, 4H), 2.35 (дд, J=13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.75-2.84 (м, 1H), 2.84-2.91 (м, 1H), 3.02 (с, 3H), 3.18 (дд, J=12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.41-3.53 (м, 2H), 3.56-3.61 (м, 2H), 3.63-3.69 (м, 3H), 3.71-3.76 (м, 2H), 3.90-3.95 (м, 1H), 3.98-4.10 (м, 2H), 4.10-4.19 (м, 3H), 4.28 (тд, J=4.74, 3.16 Hz, 1H), 4.60 (д J=4.55 Hz, 2H), 7.24 (д, J=2.02 Hz, 1H), 7.42-7.47 (м, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.58-7.67 (м, 2H), 7.81 (шс, 1H).

40 Сполука 157, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.47-1.51 (м, 2H), 1.63-1.73 (м, 1H), 1.81-1.96 (м, 3H), 2.33 (дд, J=13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.71-2.85 (м, 2H), 3.16 (дд, J=12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.24-3.28 (м, 1H), 3.43-3.54 (м, 2H), 3.56-3.60 (м, 2H), 3.64-3.68 (м, 3H), 3.71-3.76 (м, 3H), 3.88-3.94 (м, 1H), 3.98-4.06 (м, 2H), 4.10 (дд, J=4.93, 2.15 Hz, 2H), 4.19 (с, 2H), 4.23-4.30 (м, 1H), 7.29 (дт, J=8.53, 1.55 Hz, 1H), 7.44-7.50 (м, 1H), 7.50-7.56 (м, 2H), 7.61 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.69-7.82 (м, 4H), 7.94-7.99 (м, 2H).

45 Сполука 158, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.49 (т, J=6.95 Hz, 3H), 1.48-1.52 (м, 2H), 1.60-1.68 (м, 1H), 1.78-1.80 (м, 1H), 1.81-1.91 (м, 3H), 2.37 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.07-3.22 (м, 2H), 3.51-3.62 (м, 3H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.74-3.76 (м, 1H), 3.94-3.99 (м, 1H), 4.01-4.07 (м, 1H), 4.08-4.14 (м, 2H), 4.16 (с, 2H), 4.23-4.28 (м, 2H), 4.26-4.31 (м, 1H), 7.30 (д, J=8.59 Hz, 2H), 7.47-7.50 (м, 1H), 7.51-7.57 (м, 4H), 7.69 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.87 (дд, J=8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.08 (д, J=2.53 Hz, 1H).

50 Сполука 161, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.48 (т, J=6.82 Hz, 3H), 1.59-1.68 (м, 1H), 1.77-1.91 (м, 3H), 2.37 (дд, J=13.26, 7.71 Hz, 1H), 3.08-3.23 (м, 2H), 3.51-3.56 (м, 1H), 3.56-3.60 (м, 2H), 3.63-3.69 (м, 4H), 3.72-3.76 (м, 2H), 3.95-4.01 (м, 1H), 4.03-4.08 (м, 1H), 4.08-4.12 (м, 1H), 4.12-4.15 (м, 2H), 4.17 (с, 2H), 4.25 (к, J=6.99 Hz, 2H), 4.29-4.35 (м, 1H), 7.29 (д J=8.59 Hz, 1H), 7.46 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.56 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.59-7.66 (м, 2H), 7.69 (д J=8.34 Hz, 2H), 7.87 (дд, J=8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (д, J=2.27 Hz, 1H).

60 Сполука 162, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.11 (м, 2H), 1.47-1.51 (м, 2H), 1.67 (т J=10.23 Hz, 1H), 1.84 (д, J=13.89 Hz, 1H), 1.89-1.95 (м, 3H), 2.36 (дд, J=13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.95-3.09 (м, 2H), 3.16 (дд, J=12.38, 9.85 Hz, 1H), 3.56-3.61 (м, 2H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.71-3.75 (м, 4H), 3.91-3.96 (м, 1H), 4.00-4.11 (м, 2H), 4.12 (д, J=5.05 Hz, 2H), 4.19 (с, 2H), 4.27-4.33 (м, 1H), 7.27-

7.32 (м, 1H), 7.42-7.51 (м, 3H), 7.52-7.56 (м, 1H), 7.60 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.73 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.97 (ддд J=8.46, 4.42, 2.27 Hz, 1H), 8.02 (дд, J=6.32, 2.27 Hz, 1H).

5 Сполука 164, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.10 (м, 2H), 1.46-1.52 (м, 2H), 1.64-1.73 (м, 1H), 1.80-1.98 (м, 3H), 2.31 (дд, J=13.89, 7.83 Hz, 1H), 2.69-2.85 (м, 2H), 3.13 (дд, J=12.13, 10.36 Hz, 1H), 3.44-3.55 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.87 (д, J=6.06 Hz, 1H), 3.97-4.06 (м, 2H), 4.07-4.14 (м, 2H), 4.19 (с, 2H), 4.23-4.30 (м, 1H), 7.29 (д J=7.83 Hz, 1H), 7.45-7.56 (м, 3H), 7.60 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.73 (т, J=7.58 Hz, 1H), 7.75-7.80 (м, 1H), 7.77 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.95-7.99 (м, 2H).

10 Сполука 168, ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.39 (т, J=6.95 Hz, 3H), 1.56 (ддд, J=13.83, 10.29, 3.92 Hz, 1H), 1.64-1.71 (м, 1H), 1.74-1.82 (м, 2H), 1.87 (дд, J=12.76, 6.95 Hz, 1H), 2.19 (дд, J=13.01, 8.21 Hz, 1H), 2.92-3.10 (м, 3H), 3.12-3.22 (м, 1H), 3.35-3.43 (м, 1H), 3.44-3.53 (м, 2H), 3.63-3.73 (м, 2H), 3.80-3.86 (м, 1H), 3.87-3.94 (м, 1H), 3.95-4.00 (м, 1H), 4.01-4.14 (м, 3H), 4.17-4.28 (м, 1H), 4.23 (к, J=6.82 Hz, 2H), 4.61 (шс, 1H), 5.95 (д, J=4.80 Hz, 1H), 6.11 (т, J=6.57 Hz, 1H), 7.35 (д, J=8.84 Hz, 1H), 7.43 (д, J=1.77 Hz, 1H), 7.51 (дд, J=8.21, 1.89 Hz, 1H), 7.54-7.61 (м, 1H), 7.57 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.67-7.73 (м, 1H), 7.71 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.94 (дд, J=8.59, 2.27 Hz, 1H), 15 7.98 (д, J=2.53 Hz, 1H), 8.36 (шс, 2H), 8.98 (bs, 1H), 9.34 (шс, 1H).

20 Сполука 169, ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.04-1.10 (м, 2H), 1.33-1.38 (м, 2H), 1.57-1.74 (м, 2H), 1.77-1.90 (м, 2H), 2.21 (дд, J=13.39, 7.83 Hz, 1H), 2.82-3.04 (м, 2H), 3.07-3.18 (м, 1H), 3.44-3.53 (м, 3H), 3.62 (с, 2H), 3.65-3.73 (м, 3H), 3.82-3.99 (м, 3H), 4.03-4.11 (м, 1H), 4.08 (т, J=5.05 Hz, 2H), 4.23 (дд, J=8.72, 3.66 Hz, 1H), 7.30 (дд, J=8.21, 1.89 Hz, 1H), 7.35-7.36 (м, 1H), 7.45 (д, J=8.34 Hz, 1H), 7.56 (т, J=7.96 Hz, 1H), 7.59-7.65 (м, 3H), 7.77 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.95 (дд, J=6.57, 2.27 Hz, 1H), 8.08 (ддд, J=8.59, 4.55, 2.53 Hz, 1H), 8.47 (шс, 2H), 9.15 (шс, 1H), 9.40 (шс, 1H).

25 Сполука 170, ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.03-1.09 (м, 2H), 1.33-1.37 (м, 2H), 1.56-1.65 (м, 1H), 1.66-1.74 (м, 1H), 1.77-1.86 (м, 3H), 2.16 (дд, J=13.26, 7.96 Hz, 1H), 2.37 (с, 3H), 2.57-2.71 (м, 2H), 2.92-3.02 (м, 1H), 3.04-3.17 (м, 1H), 3.44-3.53 (м, 1H), 3.62 (д, J=2.78 Hz, 2H), 3.65-3.73 (м, 1H), 3.75-3.82 (м, 1H), 3.85-3.93 (м, 2H), 4.05 (д, J=5.05 Hz, 2H), 4.15-4.22 (м, 1H), 4.84-4.96 (м, 1H), 5.91 (д, J=4.80 Hz, 1H), 7.26-7.36 (м, 4H), 7.42-7.47 (м, 1H), 7.55 (т, J=7.96 Hz, 1H), 7.64 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.68-7.77 (м, 2H), 7.87-7.91 (м, 1H), 8.01 (дт, J=7.01, 1.80 Hz, 1H), 9.02 (шс, 1H), 9.19 (шс, 1H).

30 Сполука 172, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.12 (м, 2H), 1.31-1.36 (м, 2H), 1.41-1.45 (м, 2H), 1.46-1.52 (м, 3H), 1.58-1.72 (м, 1H), 1.77-1.93 (м, 3H), 2.36 (шс, 1H), 3.08-3.23 (м, 2H), 3.50-3.60 (м, 1H), 3.59 (к, J=4.72 Hz, 2H), 3.65 (с 3H), 3.70-3.76 (м, 3H), 3.98 (д J=9.09 Hz, 1H), 4.03-4.18 (м, 4H), 4.22-4.29 (м, 2H), 4.30 (шс, 1H), 7.27-7.34 (м, 2H), 7.44-7.55 (м, 3H), 7.57 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.68 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.87 (д, J=7.33 Hz, 1H), 8.07 (д, J=1.52 Hz, 1H).

35 Сполука 174, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.12 (м, 2H), 1.45-1.52 (м, 5H), 1.64 (т, J=10.36 Hz, 1H), 1.81 (д, J=13.64 Hz, 1H), 1.85-1.92 (м, 3H), 2.37 (дд, J=13.64, 7.83 Hz, 1H), 3.07-3.20 (м, 2H), 3.48-3.55 (м, 1H), 3.56-3.60 (м, 3H), 3.63-3.69 (м, 7H), 3.71-3.77 (м, 3H), 3.95-4.00 (м, 1H), 4.06 (шс, 1H), 4.08-4.16 (м, 3H), 4.25 (к, J=6.82 Hz, 2H), 4.28-4.33 (м, 1H), 7.29 (т, J=8.59 Hz, 1H), 7.28-7.33 (м, 1H), 7.46-7.52 (м, 3H), 7.55 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.86 (дд, J=8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (д, J=2.27 Hz, 1H).

40 Сполука 175, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.12 (м, 2H), 1.48 (д, J=6.57 Hz, 5H), 1.58-1.67 (м, 1H), 1.77-1.92 (м, 3H), 2.05 (с, 3H), 2.36 (дд, J=13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.88 (т, J=7.33 Hz, 2H), 3.06-3.22 (м, 3H), 3.51 (т, J=7.33 Hz, 2H), 3.48-3.55 (м, 1H), 3.56-3.60 (м, 2H), 3.63-3.69 (м, 3H), 3.71-3.76 (м, 3H), 3.94-4.00 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.07-4.16 (м, 2H), 4.23 (к, J=6.91 Hz, 2H), 45 4.27-4.33 (м, 1H), 7.24-7.31 (м, 2H), 7.32 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.46-7.50 (м, 1H), 7.50-7.56 (м, 4H), 7.82 (дд, J=8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.03 (д, J=2.27 Hz, 1H).

50 Сполука 176, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.46-1.52 (м, 9H), 1.60-1.69 (м, 1H), 1.77-1.95 (м, 3H), 2.36 (дд, J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.06-3.20 (м, 3H), 3.55-3.60 (м, 4H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.71-3.76 (м, 4H), 3.94 (дд, J=10.11, 4.29 Hz, 1H), 4.01-4.08 (м, 1H), 4.09-4.14 (м, 3H), 4.22-4.28 (м, 2H), 4.26-4.32 (м, 1H), 7.29-7.33 (м, 1H), 7.46-7.50 (м, 1H), 7.50-7.54 (м, 2H), 7.55 (д, J=7.07 Hz, 2H), 7.64-7.67 (м, 2H), 7.86 (дд, J=8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (д, J=2.27 Hz, 1H).

55 Сполука 177, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.45-1.52 (м, 5H), 1.59-1.68 (м, 1H), 1.80 (д, J=13.89 Hz, 1H), 1.84-1.92 (м, 3H), 1.99 (с 3H), 2.36 (дд, J=13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.86 (т, J=7.33 Hz, 2H), 3.06-3.21 (м, 3H), 3.47 (т, J=7.33 Hz, 2H), 3.59 (д, J=5.05 Hz, 2H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.71-3.76 (м, 3H), 3.94 (дд, J=10.11, 4.29 Hz, 1H), 4.00-4.07 (м, 1H), 4.07-4.15 (м, 2H), 4.23 (к, J=6.99 Hz, 2H), 4.26-4.31 (м, 1H), 7.26 (д, J=8.84 Hz, 1H), 7.28-7.32 (м, 1H), 7.32 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.46-7.50 (м, 1H), 7.50-7.56 (м, 2H), 7.53 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.82 (дд, J=8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.03 (д, J=2.53 Hz, 1H).

60 Сполука 180, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.04-1.12 (м, 2H), 1.49 (с 6H), 1.62-1.73 (м, 1H), 1.79-1.97 (м, 4H), 2.32 (дд, J=13.26, 7.71 Hz, 1H), 2.70-2.85 (м, 2H), 3.09-3.19 (м, 1H), 3.24 (с,

2H), 3.41-3.53 (м, 2H), 3.59 (д, J=5.31 Hz, 1H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.70-3.76 (м, 2H), 3.85-3.91 (м, 1H), 3.98-4.07 (м, 2H), 4.08-4.14 (м, 2H), 4.23-4.30 (м, 1H), 7.26-7.32 (м, 1H), 7.41-7.56 (м, 3H), 7.60 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.69-7.79 (м, 4H), 7.93-7.99 (м, 2H).

5 Сполука 181, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.12 (м, 2H), 1.49-1.50 (м, 6H), 1.68 (т, J=11.12 Hz, 1H), 1.80-1.96 (м, 4H), 2.27-2.38 (м, 1H), 2.69-2.85 (м, 2H), 3.10-3.19 (м, 1H), 3.25 (с, 2H), 3.42-3.53 (м, 2H), 3.56-3.59 (м, 1H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.71-3.77 (м, 2H), 3.90 (д J=6.57 Hz, 1H), 3.97-4.06 (м, 2H), 4.74-4.14 (м, 2H), 4.27 (шс, 1H), 7.29 (д, J=7.58 Hz, 1H), 7.44-7.56 (м, 3H), 7.60 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.68-7.78 (м, 4H), 7.94-7.98 (м, 2H).

10 Сполука 182, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.47-1.51 (м, 2H), 1.61-1.73 (м, 1H), 1.80-1.98 (м, 4H), 2.33 (дд, J=13.39, 7.83 Hz, 1H), 2.71-2.85 (м, 2H), 3.10-3.17 (м, 1H), 3.44-3.55 (м, 2H), 3.64-3.76 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.85-3.91 (м, 1H), 3.97-4.07 (м, 2H), 4.08-4.14 (м, 2H), 4.26 (с, 2H), 4.25-4.30 (м, 1H), 7.26-7.31 (м, 1H), 7.44-7.56 (м, 3H), 7.57-7.68 (м, 3H), 7.74 (т, J=7.96 Hz, 1H), 7.83 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.96-8.01 (м, 2H).

15 Сполука 184, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.11 (м, 2H), 1.34-1.39 (м, 2H), 1.40-1.44 (м, 2H), 1.46-1.52 (м, 2H), 1.62-1.73 (м, 1H), 1.79-1.97 (м, 4H), 2.32 (дд J=13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.69-2.84 (м, 2H), 3.13 (дд, J=12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.42-3.55 (м, 2H), 3.63-3.76 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.85-3.90 (м, 1H), 3.96-4.07 (м, 1H), 4.08-4.14 (м, 2H), 4.21-4.29 (м, 1H), 7.29 (ддд, J=7.71, 2.53, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.56 (м, 3H), 7.58-7.63 (м, 2H), 7.69-7.81 (м, 4H), 7.94-7.98 (м, 2H).

20 Сполука 185, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.09 (дд, J=12.13, 1.01 Hz, 1H), 1.47-1.53 (м, 2H), 1.63-1.73 (м, 1H), 1.79-1.97 (м, 3H), 2.34 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.72-2.90 (м, 2H), 3.17 (дд, J=12.88, 9.60 Hz, 1H), 3.46-3.60 (м, 3H), 3.62-3.76 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.86-3.95 (м, 1H), 3.98-4.14 (м, 4H), 4.21-4.29 (м, 1H), 7.29 (дт, J=8.59, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.58 (м, 3H), 8.37 (т, J=2.02 Hz, 1H), 8.89 (шс, 1H), 8.96 (шс, 1H).

25 Сполука 186, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.12 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.67 (ддд, J=13.89, 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.79-1.95 (м, 4H), 2.34 (дд, J=13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.73-2.89 (м, 2H), 3.15 (дд, J=12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.29-3.35 (м, 1H), 3.44-3.56 (м, 2H), 3.56-3.60 (м, 2H), 3.66 (д, J=5.31 Hz, 3H), 3.70-3.77 (м, 4H), 3.86-3.92 (м, 1H), 3.98-4.14 (м, 4H), 4.21-4.29 (м, 1H), 7.30 (дт, J=7.64, 2.12 Hz, 1H), 7.45-7.58 (м, 3H), 8.37 (т, J=2.02 Hz, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.96 (с, 1H).

30 Сполука 187, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.29 (с, 6H), 1.49 (т, J=6.95 Hz, 3H), 1.60-1.69 (м, 1H), 1.78-1.84 (м, 1H), 1.85-1.92 (м, 3H), 2.36 (дд J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.06-3.22 (м, 2H), 3.30-3.37 (м, 1H), 3.50-3.62 (м, 3H), 3.65-3.76 (м, 2H), 3.94 (дд, J=10.23, 4.42 Hz, 1H), 4.00-4.07 (м, 1H), 4.08-4.15 (м, 3H), 4.16 (с, 2H), 4.22-4.31 (м, 3H), 7.29 (д, J=8.59 Hz, 1H), 7.34 (дд, J=6.95, 1.39 Hz, 1H), 7.41-7.45 (м, 1H), 7.47-7.50 (м, 1H), 7.53-7.59 (м, 3H), 7.69 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.87 (дд, J=8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.08 (д, J=2.53 Hz, 1H).

35 Сполука 188, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.11 (м, 2H), 1.30-1.37 (м, 2H), 1.39-1.43 (м, 2H), 1.45-1.53 (м, 2H), 1.48 (т, J=6.06 Hz, 3H), 1.59-1.69 (м, 1H), 1.78-1.93 (м, 4H), 2.36 (дд, J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.05-3.22 (м, 3H), 3.50-3.62 (м, 3H), 3.63-3.69 (м, 3H), 3.71-3.77 (м, 4H), 3.94 (дд, J=9.98, 4.17 Hz, 1H), 4.00-4.07 (м, 1H), 4.08-4.16 (м, 3H), 4.20-4.31 (м, 1H), 4.25 (к, J=6.82 Hz, 2H), 7.26-7.33 (м, 3H), 7.46-7.56 (м, 3H), 7.56 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.69 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.87 (дд, J=8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (д, J=2.27 Hz, 1H).

40 Сполука 190, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.08 (д, J=2.02 Hz, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.62-1.76 (м, 2H), 1.79-1.91 (м, 3H), 1.92 (с, 3H), 2.30 (дд, J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.70-2.83 (м, 2H), 2.85 (т, J=7.33 Hz, 2H), 3.12 (дд, J=12.00, 10.48 Hz, 1H), 3.28 (д, J=3.03 Hz, 1H), 3.44 (т, J=7.45 Hz, 2H), 3.43-3.52 (м, 3H), 3.71 (с, 2H), 3.83-3.88 (м, 1H), 3.95-4.05 (м, 2H), 4.06-4.13 (м, 2H), 4.20-4.27 (м, 1H), 7.25-7.31 (м, 1H), 7.36 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.43-7.47 (м, 1H), 7.48-7.56 (м, 2H), 7.60 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.69 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.73 (дт, J=7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.90-7.95 (м, 2H).

45 Сполука 191, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.05-1.10 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.61-1.74 (м, 2H), 1.79-1.90 (м, 4H), 1.92 (с, 3H), 2.31 (дд, J=13.89, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.83 (м, 2H), 2.85 (т, J=7.45 Hz, 2H), 3.15 (дд, J=12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.27 (дд, J=12.76, 3.16 Hz, 1H), 3.44 (т, J=7.33 Hz, 2H), 3.42-3.52 (м, 2H), 3.71 (с, 2H), 3.85-3.90 (м, 1H), 3.95-4.04 (м, 2H), 4.06-4.12 (м, 2H), 4.18-4.26 (м, 1H), 7.28 (ддд, J=5.31, 2.53, 2.27 Hz, 1H), 7.36 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.42-7.47 (м, 1H), 7.48-7.56 (м, 2H), 7.60 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.69 (д, J=8.08 Hz, 1H), 7.73 (дт, J=7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.89-7.96 (м, 2H).

50 Сполука 192, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.12 (м, 2H), 1.48-1.52 (м, 2H), 1.60-1.69 (м, 1H), 1.78-1.93 (м, 4H), 2.37 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.70 (с, 3H), 3.03-3.23 (м, 3H), 3.39-3.51 (м, 2H), 3.63-3.69 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.73-3.76 (м, 1H), 3.94-3.99 (м, 1H), 4.01-4.07 (м, 1H), 4.08-4.16 (м, 3H), 4.23-4.30 (м, 1H), 7.25-7.33 (м, 2H), 7.46-7.58 (м, 3H), 7.87 (д, J=8.08 Hz, 1H), 7.92 (д, J=7.83 Hz, 1H).

60 Сполука 193, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.48-1.52 (м, 2H), 1.61-1.70 (м, 1H), 1.79-1.94 (м, 3H), 2.32 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.64-2.80 (м, 2H), 3.11-3.20 (м, 1H), 3.27

(д, J=3.03 Hz, 1H), 3.36-3.46 (м, 2H), 3.55-3.61 (м, 1H), 3.63-3.69 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.73-3.76 (м, 1H), 3.87-3.93 (м, 1H), 3.96-4.05 (м, 1H), 3.98 (с, 3H), 4.07-4.14 (м, 2H), 4.22-4.28 (м, 1H), 7.24 (д, J=8.59 Hz, 1H), 7.29 (дт, J=7.64, 2.12 Hz, 1H), 7.45-7.57 (м, 3H), 7.75 (дд, J=8.84, 2.27 Hz, 1H), 7.90 (д, J=2.27 Hz, 1H).

5 Сполука 194, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.11 (м, 2H), 1.48-1.52 (м, 2H), 1.60-1.70 (м, 1H), 1.77-1.94 (м, 3H), 2.32 (дд, J=13.89, 8.08 Hz, 1H), 2.49 (с, 3H), 2.66-2.81 (м, 2H), 3.13-3.20 (м, 1H), 3.27 (д, J=3.03 Hz, 1H), 3.38-3.49 (м, 1H), 3.56-3.60 (м, 1H), 3.63-3.68 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.73-3.76 (м, 1H), 3.87-3.92 (м, 1H), 3.96-4.06 (м, 1H), 4.06-4.14 (м, 2H), 4.20-4.27 (м, 1H), 7.29 (дт, J=7.52, 2.05 Hz, 1H), 7.44-7.57 (м, 4H), 7.68 (д, J=2.02 Hz, 1H), 7.80 (д, J=8.34 Hz, 1H).

10 Сполука 195, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.46-1.52 (м, 2H), 1.65-1.75 (м, 1H), 1.81-1.96 (м, 3H), 2.36 (дд, J=13.64, 7.83 Hz, 1H), 2.85-2.99 (м, 2H), 3.14-3.22 (м, 1H), 3.53-3.62 (м, 3H), 3.64-3.68 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.73-3.77 (м, 1H), 3.89-3.96 (м, 1H), 4.01-4.09 (м, 1H), 4.08-4.16 (м, 2H), 4.28 (дд, J=8.72, 2.91 Hz, 1H), 7.30 (д, J=7.83 Hz, 1H), 7.44-7.58 (м, 3H), 8.06 (дд, J=7.58, 5.56 Hz, 1H), 8.66 (д, J=8.08 Hz, 1H), 9.02 (шс, 1H), 9.18 (шс, 1H).

15 Сполука 196, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.48-1.52 (м, 2H), 1.61-1.70 (м, 1H), 1.79-1.95 (м, 4H), 2.32 (дд, J=13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.49 (с, 3H), 2.67-2.80 (м, 2H), 3.14 (дд, J=12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.37-3.50 (м, 2H), 3.56-3.60 (м, 1H), 3.63-3.69 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.73-3.76 (м, 1H), 3.85-3.90 (м, 1H), 3.98-4.07 (м, 1H), 4.09-4.14 (м, 2H), 4.21-4.29 (м, 1H), 7.29 (дт, J=8.59, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.57 (м, 4H), 7.68 (д, J=1.77 Hz, 1H), 7.80 (д, J=8.34 Hz, 1H).

20 Сполука 197, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.12 (м, 2H), 1.49-1.52 (м, 2H), 1.63-1.73 (м, 1H), 1.78-1.97 (м, 4H), 2.39 (дд, J=13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.44 (с, 3H), 3.09-3.25 (м, 3H), 3.32-3.38 (м, 1H), 3.44-3.56 (м, 2H), 3.63-3.69 (м, 1H), 3.73 (с, 2H), 3.73-3.76 (м, 1H), 3.93-4.00 (м, 1H), 4.02-4.09 (м, 1H), 4.10-4.17 (м, 3H), 4.20 (с, 2H), 4.24-4.31 (м, 1H), 7.31 (ддд, J=7.71, 2.53, 1.39 Hz, 1H), 7.39 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.43-7.47 (м, 2H), 7.47-7.54 (м, 2H), 7.56 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.92-7.97 (м, 1H).

25 Сполука 198, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.11 (м, 2H), 1.33-1.39 (м, 2H), 1.41-1.46 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.67 (т, J=10.23 Hz, 1H), 1.79-1.97 (м, 4H), 2.35-2.43 (м, 1H), 2.44 (с, 3H), 3.10-3.24 (м, 3H), 3.33-3.38 (м, 1H), 3.48 (т, J=13.39 Hz, 2H), 3.56-3.60 (м, 2H), 3.63-3.68 (м, 2H), 3.73 (с, 2H), 3.73-3.76 (м, 2H), 3.98 (дд, J=9.98, 3.92 Hz, 1H), 4.07 (шс, 1H), 4.10-4.18 (м, 2H), 4.27-4.34 (м, 1H), 7.31 (д, J=7.33 Hz, 1H), 7.38 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.43-7.46 (м, 2H), 7.47-7.55 (м, 3H), 7.59 (д, J=8.08 Hz, 2H), 7.92-7.99 (м, 1H).

30 Сполука 200, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.11 (м, 2H), 1.48-1.53 (м, 2H), 1.60-1.68 (м, 1H), 1.79-1.91 (м, 4H), 2.37 (дд, J=13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.70 (с, 3H), 3.04-3.20 (м, 3H), 3.32-3.37 (м, 1H), 3.40-3.51 (м, 2H), 3.56-3.60 (м, 1H), 3.63-3.69 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.72-3.76 (м, 1H), 3.92-3.97 (м, 1H), 4.00-4.08 (м, 1H), 4.09-4.16 (м, 2H), 4.24-4.30 (м, 1H), 7.26-7.33 (м, 2H), 7.47-7.58 (м, 3H), 7.87 (дд, J=8.08, 1.01 Hz, 1H), 7.91 (д, J=8.08 Hz, 1H).

35 Сполука 201, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.11 (м, 2H), 1.48-1.52 (м, 2H), 1.65 (дд, J=13.64, 6.82 Hz, 1H), 1.78-1.93 (м, 4H), 2.32 (дд, J=13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.65-2.79 (м, 2H), 3.14 (дд, J=12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.35-3.46 (м, 2H), 3.56-3.59 (м, 1H), 3.63-3.68 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.73-3.76 (м, 1H), 3.86-3.90 (м, 1H), 3.98 (с, 3H), 4.01-4.07 (м, 1H), 4.08-4.14 (м, 2H), 4.22-4.29 (м, 1H), 7.24 (д, J=8.84 Hz, 1H), 7.27-7.31 (м, 1H), 7.46-7.50 (м, 1H), 7.51-7.57 (м, 2H), 7.75 (дд, J=8.84, 2.27 Hz, 1H), 7.90 (д, J=2.27 Hz, 1H).

40 Сполука 202, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.11 (м, 2H), 1.47-1.51 (м, 2H), 1.65-1.76 (м, 1H), 1.83-1.97 (м, 4H), 2.36 (шс, 1H), 2.84-2.99 (м, 2H), 3.12-3.20 (м, 1H), 3.52-3.61 (м, 2H), 3.63-3.69 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.72-3.77 (м, 1H), 3.92 (д, J=8.34 Hz, 1H), 4.01-4.17 (м, 3H), 4.29 (шс, 1H), 7.31 (д, J=7.33 Hz, 1H), 7.44-7.57 (м, 3H), 8.10 (шс, 1H), 8.69 (д, J=7.58 Hz, 1H), 9.06 (шс, 1H), 9.22 (шс, 1H).

45 Сполука 203, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.12 (м, 2H), 1.48-1.52 (м, 2H), 1.63-1.72 (м, 1H), 1.79-1.95 (м, 3H), 2.40 (дд, J=13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.44 (с, 3H), 3.10-3.25 (м, 4H), 3.32-3.35 (м, 1H), 3.43-3.54 (м, 2H), 3.56-3.60 (м, 1H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.73 (с, 2H), 3.72-3.76 (м, 1H), 3.96-4.01 (м, 1H), 4.02-4.09 (м, 1H), 4.09-4.16 (м, 3H), 4.20 (с, 2H), 4.25-4.32 (м, 1H), 7.31 (дт, J=7.83, 2.02 Hz, 1H), 7.39 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.43-7.47 (м, 2H), 7.48-7.51 (м, 1H), 7.51-7.59 (м, 4H), 7.92-7.98 (м, 1H).

50 Сполука 204, ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ м.ч. 1.07-1.11 (м, 2H), 1.34-1.39 (м, 2H), 1.40-1.45 (м, 2H), 1.48-1.53 (м, 2H), 1.63-1.72 (м, 1H), 1.79-1.95 (м, 3H), 2.40 (дд, J=13.89, 8.34 Hz, 1H), 2.44 (с, 3H), 3.10-3.24 (м, 3H), 3.44-3.55 (м, 2H), 3.56-3.59 (м, 1H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.73 (с, 2H), 3.72-3.76 (м, 1H), 3.96-4.01 (м, 1H), 4.02-4.09 (м, 1H), 4.09-4.16 (м, 3H), 4.25-4.31 (м, 1H), 7.31 (ддд, J=7.77, 2.59, 1.52 Hz, 1H), 7.39 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.43-7.46 (м, 2H), 7.47-7.51 (м, 1H), 7.51-7.56 (м, 2H), 7.58 (д, J=8.34 Hz, 2H), 7.94 (д, J=4.29 Hz, 1H).

Сполука 207, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.48-1.51 (м, 2H), 1.63-1.71 (м, 1H), 1.79-1.96 (м, 3H), 2.33 (дд, $J=13.52$, 8.21 Hz, 1H), 2.68-2.81 (м, 2H), 3.14 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.32-3.34 (м, 1H), 3.38-3.49 (м, 2H), 3.56-3.60 (м, 1H), 3.64-3.68 (м, 2H), 3.70-3.76 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.88 (т, $J=3.03$ Hz, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.97-4.07 (м, 2H), 4.08-4.15 (м, 2H), 4.17 (с, 2H), 4.24-4.30 (м, 1H), 7.27-7.31 (м, 1H), 7.32 (д, $J=8.84$ Hz, 1H), 7.46-7.48 (м, 1H), 7.49-7.55 (м, 4H), 7.57-7.61 (м, 2H), 7.64 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.79 (дд, $J=8.72$, 2.40 Hz, 1H).

Сполука 208, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.47-1.51 (м, 2H), 1.63-1.72 (м, 1H), 1.80-1.96 (м, 3H), 2.33 (дд, $J=13.77$, 8.21 Hz, 1H), 2.67-2.83 (м, 2H), 3.16 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.26-3.33 (м, 1H), 3.39-3.48 (м, 2H), 3.56-3.60 (м, 1H), 3.63-3.69 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.73-3.76 (м, 1H), 3.88-3.93 (м, 1H), 3.90 (с, 2H), 3.97-4.06 (м, 2H), 4.08-4.14 (м, 2H), 4.17 (с, 3H), 4.22-4.29 (м, 1H), 7.27-7.31 (м, 1H), 7.32 (д, $J=0.84$ Hz, 1H), 7.45-7.48 (м, 1H), 7.49-7.55 (м, 4H), 7.56-7.61 (м, 2H), 7.64 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.79 (дд, $J=8.72$, 2.40 Hz, 1H).

Сполука 210, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.63-1.72 (м, 1H), 1.79-1.98 (м, 4H), 2.32 (дд, $J=13.64$, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.86 (м, 2H), 3.03 (т, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.13 (дд, $J=12.76$, 9.47 Hz, 1H), 3.23 (т, $J=7.83$ Hz, 2H), 3.28-3.30 (м, 1H), 3.42-3.54 (м, 2H), 3.85-3.89 (м, 1H), 3.95-4.06 (м, 2H), 4.14 (т, $J=14.40$ Hz, 2H), 4.11 (д, $J=5.56$ Hz, 2H), 7.43 (д, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.43-7.46 (м, 1H), 7.50-7.53 (м, 1H), 7.58-7.66 (м, 2H), 7.68 (д, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.71 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.75 (дт, $J=7.83$, 1.39 Hz, 1H), 7.91-7.98 (м, 2H).

Сполука 211, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.46-1.51 (м, 2H), 1.63-1.72 (м, 1H), 1.79-1.97 (м, 4H), 2.32 (дд, $J=13.77$, 8.21 Hz, 1H), 2.69-2.85 (м, 2H), 3.03 (т, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.13 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.23 (т, $J=7.83$ Hz, 2H), 3.43-3.54 (м, 2H), 3.63-3.76 (м, 1H), 3.72 (с, 2H), 3.84-3.91 (м, 1H), 3.95-4.06 (м, 2H), 4.07-4.15 (м, 2H), 4.23-4.29 (м, 1H), 7.29 (дт, $J=8.59$, 1.64 Hz, 1H), 7.43 (д, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.45-7.47 (м, 1H), 7.48-7.51 (м, 1H), 7.51-7.56 (м, 1H), 7.68 (д, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.71 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.75 (дт, $J=7.83$, 1.52 Hz, 1H), 7.92-7.97 (м, 2H).

Сполука 212, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.47-1.51 (м, 2H), 1.63-1.72 (м, 1H), 1.78-1.96 (м, 4H), 2.32 (дд, $J=13.77$, 8.21 Hz, 1H), 2.71-2.84 (м, 2H), 3.03 (т, $J=7.83$ Hz, 2H), 3.15 (дд, $J=12.76$, 9.73 Hz, 1H), 3.23 (т, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.27 (д, $J=3.03$ Hz, 1H), 3.42-3.53 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.86-3.94 (м, 1H), 3.97-4.05 (м, 2H), 4.06-4.15 (м, 2H), 4.22-4.29 (м, 1H), 7.29 (дт, $J=6.88$, 1.74 Hz, 1H), 7.44 (д, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.45-7.48 (м, 1H), 7.48-7.51 (м, 1H), 7.52 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.67 (д, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.71 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.74-7.79 (м, 1H), 7.91-7.98 (м, 2H).

Сполука 213, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.63-1.72 (м, 1H), 1.79-1.96 (м, 4H), 2.32 (дд, $J=13.89$, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.84 (м, 2H), 3.03 (т, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.16 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.23 (т, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.26 (д, $J=3.03$ Hz, 1H), 3.43-3.53 (м, 2H), 3.87-3.92 (м, 1H), 3.97-4.06 (м, 2H), 4.09-4.13 (м, 2H), 4.14 (т, $J=14.40$ Hz, 2H), 4.22-4.30 (м, 1H), 7.42-7.46 (м, 1H), 7.43 (д, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.51-7.52 (м, 1H), 7.58-7.61 (м, 1H), 7.62 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.68 (д, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.71 (д, 1H), 7.75 (дт, $J=8.08$, 1.39 Hz, 1H), 7.92-7.96 (м, 2H).

Сполука 214, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.44-1.53 (м, 2H), 1.48 (т, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.60-1.69 (м, 1H), 1.79-1.92 (м, 4H), 2.36 (дд, $J=13.64$, 8.34 Hz, 1H), 3.01 (т, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.07-3.24 (м, 5H), 3.35 (д, $J=2.78$ Hz, 1H), 3.50-3.61 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.94 (дд, $J=10.23$, 4.17 Hz, 1H), 4.00-4.07 (м, 1H), 4.08-4.15 (м, 2H), 4.25 (к, $J=6.99$ Hz, 2H), 4.25-4.31 (м, 1H), 7.28 (д, $J=8.84$ Hz, 1H), 7.29-7.33 (м, 1H), 7.38 (д, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.46-7.49 (м, 1H), 7.49-7.52 (м, 1H), 7.53 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.60 (д, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.84 (дд, $J=8.72$, 2.40 Hz, 1H), 8.05 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Сполука 215, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.07-1.10 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.68 (дд, $J=11.12$, 4.04 Hz, 1H), 1.79-1.96 (м, 4H), 2.32 (д, $J=5.56$ Hz, 1H), 2.67-2.82 (м, 2H), 3.02 (т, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.14 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.23 (т, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.33 (д, $J=3.03$ Hz, 1H), 3.37-3.50 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.86-3.90 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.98-4.07 (м, 2H), 4.08-4.15 (м, 2H), 4.23-4.30 (м, 1H), 7.29 (д, $J=8.84$ Hz, 2H), 7.36 (д, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.46-7.57 (м, 5H), 7.62 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.76 (дд, $J=8.72$, 2.40 Hz, 1H).

Сполука 216, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.10 (м, 2H), 1.47-1.51 (м, 2H), 1.64-1.72 (м, 1H), 1.80-1.97 (м, 4H), 2.34 (дд, $J=13.52$, 7.96 Hz, 1H), 2.71-2.87 (м, 2H), 3.17 (дд, $J=12.51$, 9.73 Hz, 1H), 3.28 (д, $J=2.53$ Hz, 1H), 3.43-3.54 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.92 (д, $J=6.06$ Hz, 1H), 3.99-4.07 (м, 2H), 4.08-4.14 (м, 2H), 4.21 (с, 2H), 4.27 (дд, $J=8.84$, 2.78 Hz, 1H), 7.27-7.33 (м, 1H), 7.44-7.50 (м, 2H), 7.51 (с, 1H), 7.53 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.59-7.63 (м, 2H), 7.65-7.70 (м, 2H), 7.82-7.90 (м, 2H).

Сполука 217, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.35-1.40 (м, 2H), 1.41-1.46 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.61-1.73 (м, 1H), 1.79-1.97 (м, 4H), 2.34 (дд, $J=13.64$, 7.58 Hz, 1H), 2.65-2.85 (м, 2H), 3.17 (дд, $J=12.51$, 9.73 Hz, 1H), 3.28 (д, $J=2.53$ Hz, 1H), 3.39-3.54 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.88-3.96 (м, 1H), 3.98-4.07 (м, 2H), 4.08-4.15 (м, 2H), 4.22-4.31 (м, 1H), 7.30 (дт, $J=7.77$, 1.93 Hz, 1H), 7.45-7.50 (м, 2H), 7.50-7.52 (м, 1H), 7.53 (д, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.60-7.63 (м, 2H), 7.65-7.70 (м, 2H), 7.80-7.90 (м, 2H).

Сполука 218, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.46-1.52 (м, 2H), 1.61-1.73 (м, 1H), 1.81-1.98 (м, 4H), 2.34 (дд, $J=13.39$, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.85 (м, 2H), 3.14 (дд, $J=12.76$, 9.47 Hz, 1H), 3.32-3.35 (м, 1H), 3.43-3.55 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.86-3.92 (м, 1H), 3.97-4.09 (м, 2H), 4.08-4.14 (м, 2H), 4.20 (с, 2H), 4.23-4.31 (м, 1H), 7.30 (тд, $J=7.77$, 2.59, 1.52 Hz, 1H), 7.45-7.50 (м, 2H), 7.50-7.52 (м, 1H), 7.52-7.57 (м, 1H), 7.59-7.63 (м, 2H), 7.65-7.69 (м, 2H), 7.81-7.90 (м, 2H).

Сполука 219, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.35-1.40 (м, 2H), 1.42-1.47 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.61-1.72 (м, 1H), 1.79-1.97 (м, 4H), 2.33 (дд $J=13.77$, 6.69 Hz, 1H), 2.66-2.86 (м, 2H), 3.08-3.20 (м, 1H), 3.32-3.35 (м, 1H), 3.42-3.53 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.86-3.93 (м, 1H), 3.98-4.07 (м, 2H), 4.09-4.16 (м, 2H), 4.23-4.31 (м, 1H), 7.27-7.32 (м, 1H), 7.44-7.49 (м, 2H), 7.50-7.56 (м, 2H), 7.60-7.63 (м, 2H), 7.65-7.69 (м, 2H), 7.80-7.90 (м, 2H).

Сполука 220, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.11 (м, 2H), 1.46-1.53 (м, 5H), 1.59-1.71 (м, 1H), 1.82 (д, $J=14.15$ Hz, 1H), 1.85-1.93 (м, 3H), 2.37 (дд, $J=13.52$, 8.21 Hz, 1H), 3.07-3.22 (м, 3H), 3.56-3.60 (м, 2H), 3.63-3.68 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.72-3.76 (м, 1H), 3.91-3.97 (м, 1H), 4.01-4.07 (м, 1H), 4.09-4.16 (м, 3H), 4.21-4.32 (м, 5H), 7.31 (д, $J=8.59$ Hz, 2H), 7.46-7.62 (м, 6H), 7.90 (дд, $J=8.72$, 2.40 Hz, 1H), 8.09 (д, $J=2.53$ Hz, 1H).

Сполука 221, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.07-1.12 (м, 2H), 1.48-1.52 (м, 2H), 1.63-1.73 (м, 1H), 1.80-1.98 (м, 4H), 2.35 (д, $J=5.56$ Hz, 1H), 2.77-2.85 (м, 1H), 2.85-2.92 (м, 1H), 3.14-3.22 (м, 1H), 3.28 (д, $J=3.03$ Hz, 1H), 3.47-3.60 (м, 2H), 3.73 (с, 2H), 3.90-3.95 (м, 1H), 3.98-4.08 (м, 2H), 4.08-4.15 (м, 2H), 4.22-4.30 (м, 1H), 7.30 (ддд, $J=7.64$, 2.59, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.49 (м, 1H), 7.49-7.53 (м, 1H), 7.54 (д, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.47 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 8.72 (д, $J=2.27$ Hz, 1H).

Сполука 223, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.31 (с, 6H), 1.64-1.74 (м, 1H), 1.81-1.99 (м, 4H), 2.33 (д, $J=13.39$ Hz, 1H), 2.69-2.83 (м, 2H), 3.16 (дд, $J=12.38$, 9.60 Hz, 1H), 3.34-3.36 (м, 1H), 3.41-3.51 (м, 3H), 3.68-3.70 (м, 1H), 3.87-3.92 (м, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.99-4.10 (м, 2H), 4.09-4.16 (м, 2H), 4.19 (с, 2H), 4.25-4.33 (м, 1H), 7.30-7.37 (м, 2H), 7.43-7.46 (м, 1H), 7.48-7.52 (м, 1H), 7.52-7.63 (м, 5H), 7.65 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.81 (дд, $J=8.72$, 2.15 Hz, 1H).

Сполука 224, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.31 (с, 6H), 1.34-1.40 (м, 2H), 1.40-1.47 (м, 2H), 1.63-1.72 (м, 1H), 1.81-1.98 (м, 4H), 2.34 (дд, $J=13.39$, 8.08 Hz, 1H), 2.68-2.84 (м, 2H), 3.16 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.35 (д, $J=3.03$ Hz, 1H), 3.39-3.50 (м, 2H), 3.68-3.71 (м, 1H), 3.87-3.91 (м, 2H), 3.92 (с, 3H), 3.99-4.10 (м, 2H), 4.10-4.16 (м, 2H), 4.26-4.33 (м, 1H), 7.33 (д, $J=8.84$ Hz, 1H), 7.33-7.37 (м, 1H), 7.43-7.46 (м, 1H), 7.49-7.52 (м, 1H), 7.54-7.61 (м, 5H), 7.65 (д, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.80 (дд, $J=8.72$, 2.40 Hz, 1H).

Сполука 225, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.06-1.12 (м, 2H), 1.33-1.38 (м, 2H), 1.39-1.45 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.62-1.72 (м, 1H), 1.79-1.96 (м, 4H), 2.33 (дд, $J=13.52$, 8.21 Hz, 1H), 2.68-2.82 (м, 2H), 3.14 (дд, $J=12.63$, 9.60 Hz, 1H), 3.32-3.35 (м, 1H), 3.38-3.50 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.86-3.89 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.98-4.07 (м, 2H), 4.07-4.15 (м, 2H), 4.23-4.32 (м, 1H), 7.27-7.34 (м, 2H), 7.46-7.48 (м, 1H), 7.49-7.60 (м, 6H), 7.63 (д, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.79 (дд, $J=8.72$, 2.40 Hz, 1H).

Сполука 233, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.58-1.67 (м, 3H), 1.68-1.76 (м, 1H), 1.82-2.00 (м, 4H), 2.34 (дд, $J=13.77$, 7.96 Hz, 1H), 2.88-3.01 (м, 2H), 3.15 (дд, $J=12.88$, 9.60 Hz, 1H), 3.24-3.30 (м, 1H), 3.56-3.67 (м, 2H), 3.85-3.92 (м, 1H), 3.97-4.05 (м, 2H), 4.06-4.14 (м, 2H), 4.22-4.30 (м, 1H), 5.45-5.62 (м, 1H), 7.37 (ддд, $J=8.08$, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.46 (т, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.51-7.56 (м, 1H), 7.59 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.93-8.00 (м, 1H), 8.18 (ддд, $J=8.59$, 7.07, 1.52 Hz, 1H), 8.28 (д, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.36 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 9.25 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.38 (д, $J=2.02$ Hz, 1H).

Сполука 234, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.58-1.67 (м, 3H), 1.68-1.76 (м, 1H), 1.82-2.00 (м, 4H), 2.34 (дд, $J=13.77$, 7.96 Hz, 1H), 2.88-3.01 (м, 2H), 3.15 (дд, $J=12.88$, 9.60 Hz, 1H), 3.24-3.30 (м, 1H), 3.56-3.67 (м, 2H), 3.85-3.92 (м, 1H), 3.97-4.05 (м, 2H), 4.06-4.14 (м, 2H), 4.22-4.30 (м, 1H), 5.45-5.62 (м, 1H), 7.37 (ддд, $J=8.08$, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.46 (т, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.51-7.56 (м, 1H), 7.59 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.93-8.00 (м, 1H), 8.18 (ддд, $J=8.59$, 7.07, 1.52 Hz, 1H), 8.28 (д, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.36 (д, $J=8.08$ Hz, 1H), 9.25 (д, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.38 (д, $J=2.02$ Hz, 1H).

Сполука 235, ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ м.ч. 1.64 (дд, $J=23.75$, 6.57 Hz, 3H), 1.68-1.74 (м, 1H), 1.82-1.96 (м, 4H), 2.38 (дд, $J=13.52$, 7.96 Hz, 1H), 2.84-2.99 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 3.15-3.23 (м, 1H), 3.32-3.35 (м, 1H), 3.44-3.54 (м, 2H), 3.59 (т, $J=4.42$ Hz, 2H), 3.91-3.97 (м, 1H), 4.01-4.10 (м, 2H), 4.10-4.17 (м, 2H), 4.26-4.34 (м, 1H), 4.75 (т, $J=4.42$ Hz, 2H), 5.49 (дк, $J=47.49$, 6.32 Hz, 1H), 7.37-7.42 (м, 2H), 7.47-7.51 (м, 1H), 7.54-7.56 (м, 1H), 7.61 (т, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.87 (д, $J=1.52$ Hz, 1H).

Приклад 2: Визначення IC_{50} в аналізах антагоністів cAMP методом гомогенної дозволеної в часі флуоресценції (HTRF®).

Аналізи HTRF cAMP виконували за інструкціями виробника (Cisbio, cAMP Dynamic 2 Assay Kit; # 62AM4PEJ). Клітини CHO-K1, які стійко експресують рекомбінантний рецептор, збирають і суспендують у теплому PBS, щоб отримати 300000 клітин / мл. Цю суспензію клітин розподіляли

на 384-лункові аналітичні планшети (PerkinElmer ProxiPlate # 6008280) при 5 мкл на лунку (1500 клітин / лунку) разом із стандартною кривою cAMP.

Сполуки розчиняли і серійно розводили (5-кратно) в DMSO, щоб генерувати 10-точковий запас відповіді на дози. Потім запас розбавляли 100-кратно в аналітичному буфері (PBS, що містить 1 мМ IBMX) до додавання до клітин 2,5 мкл (кінцева, верхня концентрація Сполуки в реакції дози, як правило, становить 10 або 100 мкМ). Після короткої інкубації в лунки додавали 2,5 мкл ізопротеренолового запасу, приготовленого в концентрації 4 рази вище від його EC₉₀. EC₉₀ для ізопротеренолу, бета-адренергічного агоніста, визначали в окремих експериментах з використанням стандартних методів для вимірювання потенцій агоністів...

Після годинної інкубації при кімнатній температурі в кожну лунку додавали 5 мкл реагенту cAMP-D2, розведеного в буфері для лізису, а потім 5 мкл кріптанного реагенту. Планшети додатково інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години перед зчитуванням. Вимірювання флуоресценції з дозволом за часом збирали на відповідному HTRF-сумісному планшет-рідері.

Підрахунки з планшет-рідера апроксимували до стандартної кривої cAMP на планшеті для аналізу, щоб визначити концентрації cAMP в кожній лунці, і ці значення використовувалися для побудови кривих доза-відповідь для отримання значень IC₅₀...

Таблиця В

Значення IC₅₀ бета-3 адренергічного рецептора

Сполука №.	IC ₅₀	Сполука №.	IC ₅₀	Сполука №.	IC ₅₀
5	33.31нМ	225	33.1нМ	296	107.3нМ
88	25.12нМ	227	17.9нМ	297	26.5нМ
123	53.17нМ	229	11.58нМ	300	20.39нМ
136	18.83нМ	230	14.99нМ	309	7.003нМ
154	17.5нМ	232	16.63нМ	310	37.65нМ
161	21.14нМ	234	10.19нМ	320	11.18нМ
163	17.31нМ	240	31.69нМ	321	17.83нМ
169	17.47нМ	241	21.06нМ	322	21.77нМ
199	25.01нМ	243	35.01нМ	326	17.26нМ
210	22.43нМ	244	27.83нМ	327	28.92нМ
211	26.18нМ	245	18.38нМ	329	29.49нМ
217	28.43нМ	247	33.47нМ	331	30.04нМ

Кожна зі сполук конкретно описаних в даному документі мали значення IC₅₀ бета-3 адренергічного рецептора в діапазоні від приблизно 3,0 нМ до приблизно 2,0 мкМ...

Конкретні значення IC₅₀ для певних сполук наведені нижче, де номер, безпосередньо передуючи значенню IC₅₀, відноситься до сполуки номера(наприклад, 1: 4,42 нМ відноситься до сполуки 1 із значенням IC₅₀ 4,42 нМ):

1: 4.42 нМ; 2: 44.79 нМ; 3: 5.47 нМ; 4: 4.45 нМ; 6: 16.46 нМ; 7: 34.24 нМ; 8: 12.08 нМ; 9: 24.25 нМ; 10: 25.05 нМ; 11: 35.52 нМ; 12: 130.50 нМ; 13: 97.85 нМ; 14: 56.71 нМ; 15: 5.70 нМ; 16: 132.70 нМ; 17: 38.76 нМ; 18: 48.93 нМ; 19: 66.74 нМ; 20: 76.21 нМ; 21: 252.30 нМ; 22: 302.00 нМ; 23: 242.00 нМ; 24: 23.63 нМ; 25: 54.56 нМ; 26: 5.25 нМ; 27: 19.33 нМ; 28: 18.52 нМ; 29: 16.09 нМ; 30: 34.28 нМ; 31: 49.26 нМ; 32: 21.06 нМ; 33: 189.20 нМ; 34: 31.24 нМ; 35: 20.26 нМ; 36: 21.51 нМ; 37: 9.37 нМ; 38: 3.99 нМ; 39: 70.81 нМ; 40: 20.33 нМ; 41: 13.68 нМ; 42: 18.68 нМ; 43: 32.42 нМ; 44: 21.51 нМ; 45: 23.64 нМ; 46: 87.03 нМ; 47: 82.09 нМ; 48: 46.11 нМ; 49: 33.13 нМ; 50: 42.23 нМ; 51: 17.36 нМ; 52: 61.20 нМ; 53: 23.93 нМ; 54: 45.94 нМ; 55: 30.55 нМ; 56: 1988.00 нМ; 57: 486.90 нМ; 58: 109.30 нМ; 59: 12.30 нМ; 60: 17.37 нМ; 61: 29.81 нМ; 62: 24.46 нМ; 63: 17.20 нМ; 64: 921.70 нМ; 65: 710.50 нМ; 66: 981.60 нМ; 67: 821.90 нМ; 68: 493.60 нМ; 69: 21.25 нМ; 70: 24.43 нМ; 71: 38.95 нМ; 72: 328.70 нМ; 73: 23.95 нМ; 74: 37.97 нМ; 75: 26.70 нМ; 76: 35.91 нМ; 77: 35.08 нМ; 78: 41.93 нМ; 79: 42.20 нМ; 80: 38.10 нМ; 81: 27.79 нМ; 82: 43.23 нМ; 83: 53.47 нМ; 84: 54.69 нМ; 85: 17.84 нМ; 86: 9.10 нМ; 87: 41.12 нМ; 89: 110.10 нМ; 90: 354.30 нМ; 91: 37.14 нМ; 92: 26.93 нМ; 93: 75.04 нМ; 94: 113.50 нМ; 95: 21.09 нМ; 96: 410.60 нМ; 97: 212.10 нМ; 98: 89.00 нМ; 99: 287.30 нМ; 100: 92.16 нМ; 101: 466.20 нМ; 102: 113.80 нМ; 103: 1195.00 нМ; 104: 36.50 нМ; 105: 277.40 нМ; 106: 36.24 нМ; 107: 25.73 нМ; 108: 325.30 нМ; 109: 144.60 нМ; 110: 68.65 нМ; 111: 31.07 нМ; 112: 39.47 нМ; 113: 26.79 нМ; 114: 51.96 нМ; 115: 120.50 нМ; 116: 319.70 нМ; 117: 171.60 нМ; 118: 10.44 нМ; 119: 11.64 нМ; 120: 177.30 нМ; 121: 562.40 нМ; 122: 7.81 нМ; 124: 78.20 нМ; 125: 48.81

нМ; 126: 126.50 нМ; 127: 156.60 нМ; 128: 108.50 нМ; 129: 485.00 нМ; 130: 12.00 нМ; 131: 23.72 нМ; 132: 739.30 нМ; 133: 443.00 нМ; 134: 55.13 нМ; 135: 88.77 нМ; 137: 349.50 нМ; 138: 20.41 нМ; 139: 36.18 нМ; 140: 45.89 нМ; 141: 11.63 нМ; 142: 106.00 нМ; 143: 13.23 нМ; 144: 7.77 нМ; 145: 81.89 нМ; 146: 103.60 нМ; 147: 53.32 нМ; 148: 21.76 нМ; 149: 97.26 нМ; 150: 226.60 нМ; 151: 40.85 нМ; 152: 24.68 нМ; 153: 18.80 нМ; 155: 48.24 нМ; 156: 24.78 нМ; 157: 25.73 нМ; 158: 27.29 нМ; 159: 177.90 нМ; 160: 11.58 нМ; 162: 29.51 нМ; 164: 27.73 нМ; 165: 64.38 нМ; 166: 51.18 нМ; 167: 15.79 нМ; 168: 15.38 нМ; 170: 416.40 нМ; 171: 25.03 нМ; 172: 50.34 нМ; 173: 31.25 нМ; 174: 699.30 нМ; 175: 715.60 нМ; 176: 58.42 нМ; 177: 50.59 нМ; 178: 84.61 нМ; 179: 49.11 нМ; 180: 30.67 нМ; 181: 179.70 нМ; 182: 24.74 нМ; 183: 1600.00 нМ; 184: 26.72 нМ; 185: 257.80 нМ; 186: 78.60 нМ; 187: 33.40 нМ; 188: 35.02 нМ; 189: 10.31 нМ; 190: 31.27 нМ; 191: 439.90 нМ; 192: 298.30 нМ; 193: 26.90 нМ; 194: 13.65 нМ; 195: 1530.00 нМ; 196: 34.61 нМ; 197: 84.99 нМ; 198: 62.23 нМ; 200: 72.38 нМ; 201: 41.80 нМ; 202: 345.90 нМ; 203: 1111.00 нМ; 204: 503.80 нМ; 205: 92.19 нМ; 206: 402.80 нМ; 207: 51.11 нМ; 208: 34.76 нМ; 209: 8.79 нМ; 212: 25.96 нМ; 213: 18.62 нМ; 214: 36.66 нМ; 215: 38.42 нМ; 216: 26.42 нМ; 218: 29.32 нМ; 219: 21.59 нМ; 220: 27.50 нМ; 221: 20.57 нМ; 222: 47.57 нМ; 223: 83.59 нМ; 224: 73.16 нМ; 226: 12.46 нМ; 228: 29.07 нМ; 231: 19.61 нМ; 233: 9.72 нМ; 235: 14.97 нМ; 236: 368.60 нМ; 237: 81.97 нМ; 238: 22.84 нМ; 239: 30.94 нМ; 242: 35.50 нМ; 246: 48.29 нМ; 248: 72.39 нМ; 249: 224.40 нМ; 250: 335.70 нМ; 251: 51.62 нМ; 252: 29.26 нМ; 253: 29.15 нМ; 254: 41.77 нМ; 255: 27.94 нМ; 256: 32.64 нМ; 257: 37.84 нМ; 258: 27.73 нМ; 259: 158.30 нМ; 260: 177.90 нМ; 261: 38.77 нМ; 262: 981.90 нМ; 263: 754.60 нМ; 264: 979.70 нМ; 265: 374.30 нМ; 266: 1291.00 нМ; 267: 442.30 нМ; 268: 138.30 нМ; 269: 399.70 нМ; 270: 92.31 нМ; 271: 205.50 нМ; 272: 566.10 нМ; 273: 29.35 нМ; 274: 38.43 нМ; 275: 62.29 нМ; 276: 1808.00 нМ; 277: 16.46 нМ; 278: 585.90 нМ; 279: 39.75 нМ; 280: 96.39 нМ; 281: 57.87 нМ; 282: 23.74 нМ; 283: 68.93 нМ; 284: 106.40 нМ; 285: 303.30 нМ; 286: 56.94 нМ; 287: 150.50 нМ; 288: 176.50 нМ; 289: 65.82 нМ; 290: 34.18 нМ; 291: 69.80 нМ; 292: 90.25 нМ; 293: 130.20 нМ; 294: 109.80 нМ; 295: 143.20 нМ; 298: 82.52 нМ; 299: 44.31 нМ; 301: 357.00 нМ; 302: 696.00 нМ; 303: 17.11 нМ; 304: 69.02 нМ; 305: 17.11 нМ; 306: 62.90 нМ; 307: 59.18 нМ; 308: 34.50 нМ; 311: 43.50 нМ; 312: 31.55 нМ; 313: 141.50 нМ; 314: 269.70 нМ; 315: 23.94 нМ; 316: 63.76 нМ; 317: 104.00 нМ; 318: 95.17 нМ; 319: 16.51 нМ; 323: 49.56 нМ; 324: 22.46 нМ; 325: 34.05 нМ; 328: 35.37 нМ; 330: 70.08 нМ; 332: 42.26 нМ; 333: 16.28 нМ; 334: 79.94 нМ; 335: 14.45 нМ; 336: 101.70 нМ; 337: 1689.00 нМ; and 338: 32.15 нМ.

Приклад 3: Визначення K_i за допомогою радіолігандного зв'язування.

Аналізи радіолігандного зв'язування виконують, використовуючи комерційно доступний агоніст адренергічного рецептора [125I] Ціанопіндолол як радіоліганд, і неспецифічне зв'язування визначають у присутності неміченого L-748,337 при насичуючій концентрації 10 мкМ. Для бета-3 адренергічного рецептора радіоліганд використовується в аналізі при кінцевій концентрації 0,4 нМ. Мембранні гранули приготованих клітин CHO-K1, стабільно експресуючі рекомбінантні бета-3 адренергічні рецептори, готують з використанням стандартних методів і зберігають при -80°C . Мембрани розморожують на льоду і ресуспендують в Assay Buffer (20 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl_2) шляхом гомогенізації. Конкурентні експерименти складаються з додавання 145 мкл мембран, 50 мкл радіолігандного запасу і 5 мкл випробуваної сполуки, розведеної в DMSO, до 96-лункових мікротитровальних планшетів. Пластини інкубують протягом однієї години при кімнатній температурі і аналіз припиняють швидкою фільтрацією через Perkin Elmer GF/C фільтрацію, пластини попередньо обробляли 0,5 % PEI, під тиском вакууму з використанням 96-лункового Packard фільтраційного апарата. Пластини швидко промивали кілька разів крижаним Assay Buffer буфером для аналізу і потім сушили протягом ночі при 45°C . Нарешті, 25 мкл сцинтиляційного коктейлю BetaScint додають до кожної лунки і планшети підраховують у сцинтиляційному лічильнику Packard TopCount. У кожному конкурсному дослідженні тест сполуки дозуються у вісім-десять концентрацій з трьома визначеннями в кожній тест-концентрації. Референс сполука, як правило, ізопротеренол, включена в кожен експеримент з метою контролю якості.

Необроблені значення лічильника сцинтиляційних лічильників підганяються до нелінійної програми підгонки кривої найменших квадратів для отримання значень IC_{50} . Значення K_i визначаються за значеннями IC_{50} з використанням рівняння Ченга-Пруссоффа і радіоліганда Kd. Значення середнього K_i і 95 % довірчі інтервали розраховуються за значенням середнього логарифма (K_i).

Приклад 4: Антагоністи бета-3 адренергічнихрецепторів в моделях нормальної і хронічної серцевої недостатності.

Антагоністи бета-3 адренергічнихрецепторів були оцінені на предмет впливу на скоротність серця у щурів з нормальною і хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Оскільки експресія бета-3 адренергічного рецептора в нормальному серці щура слабка, сполуки оцінювали на

здатність послаблювати негативні скоротливі ефекти агоніста бета-3 адренергічного рецептора BRL 37344 (Tocris Bioscience, Bristol, UK) у нормальних щурів. Оскільки експресія бета-3 адренергічного рецептора вище в серці щура з ХСН, сполука була оцінена на здатність покращувати скоротливість в порівнянні з вихідним рівнем в цій моделі щура з ХСН...

Інфаркт міокарда був індукований у самців щурів Sprague-Dawley шляхом виконання перев'язки лівої коронарної артерії. Щурів анестезували з використанням ізофлуранового випарника (Summit Medical; 5 % індукції і 2-3 % під час операції), інтубували і поміщали в апарат ШВЛ (Cat. #55-0000, Harvard Apparatus, Holliston, MA), що постачає 2-3 % ізофлурану в оксигені при дихальному обсязі 2,5 мл/удар зі швидкістю 70 ударів в хвилину. Для розкриття грудної клітки за допомогою гемостату був зроблений розріз 2 см. Ліва коронарна низхідна артерія була лігирована з 7-0 проленовим швом 3 мм з початку лівої коронарної низхідної артерії. Потім грудну клітку закривали, використовуючи шовковий кетгут 4-0 (Cat # 1677G, Ethicon, Soermermerville, NJ), і щурів знімали з вентилятора і поміщали в клітку після спонтанного дихання...

Серцева недостатність оцінювалася щотижня після операції шляхом тестування порушеної функції лівого шлуночка за допомогою ехокардіографії. Кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (LVEDV) і кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (LVESV) вимірювали, щонайменше, для трьох послідовних серцевих циклів на зображеннях з довгою віссю огляду. Фракція викиду (EF%) розраховувалася за такою формулою: $EF\% = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$. Фракція викиду <30 % була використана в межі при серцевій недостатності.

Пряме визначення функції лівого шлуночка було використано для всіх щурів, щоб оцінити вплив сполуки на скоротливу здатність лівого шлуночка. Катетеризацію правої сонної артерії використовували для вимірювання скоротливості. Щурів анестезували внутрішньочеревно ін'єкцією INACTIN® (Cat # T-133, Sigma, St. Louis, MO) (100 мг/кг маси тіла) і катетером тиску Millar MIKRO-TIP® (Cat # SPR-320NR, Millar, Inc., Х'юстон, Техас) через сонну артерію в лівий шлуночок. Тиск в лівому шлуночку (LVP) контролювався LabChart за допомогою системи збору даних POWERLAB® Data Acquisition System (ADInstruments, Сідней, Австралія).

Катетеризацію яремної вени використовували для введення сполуки. Сіластиковий катетер (Cat # 427411, BD, Franklin Lakes, NJ) вводили в яремну вену, а правий венозний катетер з'єднували з автоматичною системою доставки ліків (11 Plus Syringe Pump, Harvard Apparatus, Holliston, MA).

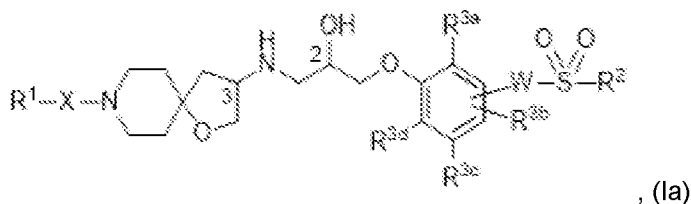
У нормальних щурів 3мг/кг, 10мг/кг, 30мг/кг, або 60мг/кг тест-сполуки вводили через 30-45 хвилин після імплантації катетера. Болюсну ін'єкцію BRL 37344 (3 мг/кг) вводили через ліву яремну вену через 15-20 хвилин після початку введення інфузії сполуки і за п'ять хвилин до того, як інфузію сполуки припиняли. Забор зразка крові (800 мкл) з лівого венозного катетера робили через п'ять хвилин після болюсної ін'єкції BRL 37344 (Фігура 25).

Розвиток ХСН контролювали за допомогою ехокардіографії у щурів після хірургічно індукованого інфаркту міокарда. Коли EF% знизився нижче 30 % (зазвичай 3-5 місяців після перев'язки артерій), кожна тварина готувалася для тестування ліків. Транспортний засіб вводили протягом 10 хвилин після стабілізації. Потім тест сполуку вводили протягом 10 хвилин при дозі 10 мг/кг, потім 10 хвилин при 30 мг/кг. Зразок крові (800 мікролітрів цільної крові) відбирали з лівого венозного катетера відразу після кожної 10-хвилинної інфузії препарату для моніторингу концентрації в плазмі крові сполукb (Фігура 26)...

Сполука 123 (Фігура 27), Сполука 310 (Фігура 28), Сполука 163 (Фігура), Сполука 154 (Фігура 30), та Сполука 88 (Фігура 31) дозозалежно інгібує негативний вплив агоніста бета-3 адренергічного рецептора BRL на LVP у нормальних щурів... Крім того, Сполука 88 демонструвала тенденцію до покращеної скоротливості з підвищеним дозуванням у щура з ХСН (Фігура 32).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, вибрана зі сполук формули (Ia) та їхніх фармацевтично прийнятних солей:



де:

X являє собою $\text{-SO}_2\text{-}$, -C(=O)- або $\text{-CH}_2\text{C(=O)-}$;

W відсутній або являє собою $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілен;

5 R^1 являє собою арил або гетероарил, де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, аміно, ціано, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілу, галогену, гідроксилу, оксо та сульфамойлу; і де вищезгадані $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл та $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, кожен, необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілкарбоксаміду, $\text{-Y-C}_3\text{-C}_7$ циклоалкілу, $\text{-Y-C}_1\text{-C}_6$ алкілен-Z, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіну, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкіламіну та гетероциклілу;

10 Y незалежно вибраний з: -O- , -NH- та $\text{-N-(C}_1\text{-C}_4\text{алкіл)-}$;

Z незалежно вибраний з: гідроксилу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, аміно, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіно та $\text{C}_2\text{-C}_6$ діалкіламіно;

R^2 вибраний з: $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкілу, гетероциклілу та $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіленгідроксилу, аміно, арилу, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкілу, ціано, $\text{C}_3\text{-C}_7$ галогенциклоалкілу, гідроксилу та оксо; і

15 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} та R^{3d} , кожен незалежно, являють собою H або галоген.

2. Сполука за п. 1, де X являє собою $\text{-SO}_2\text{-}$.

3. Сполука за п. 1 або 2, де W відсутній.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Y являє собою -NH- .

20 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де Z являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де:

R^1 являє собою арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, ціано, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілу, галогену та сульфамойлу; і при цьому вказані $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл та $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, кожен, необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілкарбоксаміду, $\text{-NH-C}_3\text{-C}_7$ циклоалкілу, $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алкілен- NH_2 , $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алкілен- $\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіну, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкіламіну та гетероциклілу.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де: R^1 вибраний з: 5,6,7,8-тетрагідронафталенілу, біфенілу, нафталенілу і фенілу; при цьому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2-метилпропан-2-ілу, бром, хлору, ціано, циклопропілу, етокси, етилу, фтору, ізопропокси, метокси, метилу, пропан-2-ілу, сульфамойлу і трифторметилу; і при цьому вказані 2-метилпропан-2-іл, циклопропіл, етил, метил і пропан-2-іл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2,2-трифторетиламіно, 2-аміноетиламіно, 2-метоксietiламіно, 3-амінопропіламіно, ацетамідо, аміно, азетидин-1-ілу, 35 бутиламіно, циклобутиламіно, етиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно, метиламіно, морфоліно, пропіламіно, трет-бутиламіно і трет-пентиламіно.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де:

R^1 вибраний з: 5,6,7,8-тетрагідронафталенілу, біфенілу, нафталенілу і фенілу; де кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: (2,2,2-трифторетиламіно)метилу, (2-аміноетиламіно)метилу, (2-метоксietiламіно)метилу, (3-амінопропіламіно)метилу, (бутиламіно)метилу, (циклобутиламіно)метилу, (етиламіно)метилу, (ізобутиламіно)метилу, (ізопропіламіно)метилу, (метиламіно)метилу, (пропіламіно)метилу, (трет-бутиламіно)метилу, (трет-пентиламіно)метилу, 1-аміно-2-метилпропан-2-ілу, 1-аміноциклопропілу, 2-ацетамідоетилу, 2-аміноетилу, 2-амінопропан-2-ілу, амінометилу, 45 азетидин-1-ілметилу, бром, хлору, ціано, етокси, фтору, ізопропокси, метокси, метилу, морфолінометилу, сульфамойлу і трифторметилу.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де: R^1 вибраний з: 5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілу, біфеніл-3-ілу, біфеніл-4-ілу, нафтален-2-ілу і фенілу; при цьому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: (2,2,2-трифторетиламіно)метилу, (2-аміноетиламіно)метилу, (2-метоксietiламіно)метилу, (3-амінопропіламіно)метилу, (бутиламіно)метилу, (циклобутиламіно)метилу, (етиламіно)метилу, (ізобутиламіно)метилу, (ізопропіламіно)метилу, (метиламіно)метилу, (пропіламіно)метилу, (трет-бутиламіно)метилу, (трет-пентиламіно)метилу, 1-аміно-2-метилпропан-2-ілу, 1-аміноциклопропілу, 2-ацетамідоетилу, 2-аміноетилу, 2-амінопропан-2-ілу, амінометилу, азетидин-1-ілметилу, бром, 55 хлору, ціано, етокси, фтору, ізопропокси, метокси, метилу, морфолінометилу, сульфамойлу і трифторметилу.

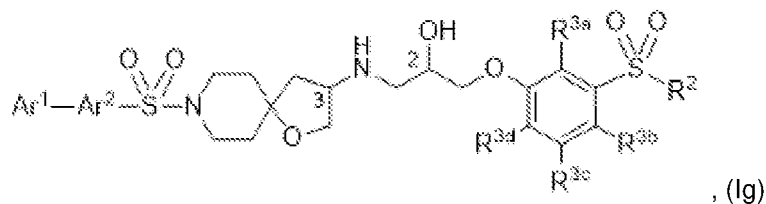
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R^1 вибраний з: 1-етоксинафтален-2-ілу, 3-(трифторметил)фенілу, 3-бром-2-метилфенілу, 3-бром-4-метоксифенілу, 3-бромфенілу, 3-хлорофенілу, 3-ціанофенілу, 3-фторфенілу, 3-метоксифенілу, 4'-((2,2,2-трифторетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-аміноетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-

- метоксietiламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((3-амінопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-
 ((бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((циклобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-
 ((етиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-
 ((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((метиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-
 5 ((пропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-
 пентиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((1-
 аміно-2-метилпропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((1-аміноциклопропіл)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-((1-
 аміноциклопропіл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((1-аміноциклопропіл)-6-фторбіфеніл-3-ілу, 4'-((1-
 аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((1-аміноциклопропіл)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-
 10 ацетамідоетил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((2-ацетамідоетил)-біфеніл-3-ілу, 4'-((2-аміноетил)-4-
 етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((2-аміноетил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((2-аміноетил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-
 амінопропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((амінометил)-2-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-
 (амінометил)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-((амінометил)-3'-фторбіфеніл-3-ілу, 4'-((амінометил)-4-
 15 фторбіфеніл-3-ілу, 4'-((амінометил)-4-ізопропоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((амінометил)-5-
 метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((амінометил)-6-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((амінометил)-6-фторбіфеніл-3-
 ілу, 4'-((амінометил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-((амінометил)біфеніл-3-ілу, 4'-
 (амінометил)біфеніл-4-ілу, 4'-((азетидин-1-ілметил)біфеніл-3-ілу, 4'-((морфолінометил)біфеніл-3-
 ілу, 4'-((сульфамойл)біфеніл-3-ілу, 4-бром-3-метилфенілу, 4-етокси-4'-
 20 ((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-метилбіфеніл-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілу, 5-
 хлоронафтален-2-ілу, 6-хлоронафтален-2-ілу, м-толілу, нафтален-2-ілу і фенілу.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R¹ являє собою гетероарил, необов'язково заміщений
 одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілу, аміно, C₃-
 C₇циклоалкілу, C₁-C₆галогеналкілу, галогену, гідроксилу та оксо; і при цьому вищезгаданий C₁-
 25 C₆алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно та C₁-
 C₆алкокси.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R¹ вибраний з: (1H-піразоліл)фенілу, (1H-
 піразоліл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-
 b]піразинілу, 1,2-дигідрохінолінілу, 1,4-дигідрохінолінілу, 1H-бензо[d]імідазолілу, 1H-індазолілу,
 30 1H-індолілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридинілу, 1H-піразолілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 1H-
 піроло[3,2-b]піридинілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-
 b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридинілу,
 2,3-дигідробензофуранілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазинілу, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-
 b]піридинілу, 3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазинілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридинілу,
 35 (феніл)піридинілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу,
 бензо[c][1,2,5]оксадіазолілу, бензофуранілу, хроманілу, ізохінолінілу, ізоксазолілу,
 фенілтіюфенілу, піридинілу, піроло[1,2-a]піримідинілу, хінолінілу і тiazолілу; при цьому кожен
 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, бром, хлор,
 циклопропілу, етилу, фтору, гідрокси, метокси, метилу, оксо, пропан-1-ілу і трифторметилу; і при
 40 цьому вказані етил і метил, кожен необов'язково, заміщені одним або більше замісниками,
 вибраними з: аміно і метокси.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R¹ вибраний з: (1H-піразоліл)фенілу, (1H-
 піразоліл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-
 b]піразинілу, 1,2-дигідрохінолінілу, 1,4-дигідрохінолінілу, 1H-бензо[d]імідазолілу, 1H-індазолілу,
 45 1H-індолілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридинілу, 1H-піразолілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 1H-
 піроло[3,2-b]піридинілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-
 b]піридинілу, 2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридинілу,
 2,3-дигідробензофуранілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазинілу, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-
 b]піридинілу, 3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазинілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридинілу,
 50 (феніл)піридинілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу,
 бензо[c][1,2,5]оксадіазолілу, бензофуранілу, хроманілу, ізохінолінілу, ізоксазолілу,
 фенілтіюфенілу, піридинілу, піроло[1,2-a]піримідинілу, хінолінілу і тiazолілу; при цьому кожен
 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2-метоксietiлу, аміно,
 амінометилу, бром, хлор, циклопропілу, етилу, фтору, гідрокси, метокси, метилу, оксо,
 55 пропан-1-ілу та трифторметилу.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R¹ вибраний з: 1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-b]піразин-7-
 ілу, 1,2-дигідрохінолін-6-ілу, 1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1H-бензо[d]імідазол-5-ілу, 1H-індазол-5-
 ілу, 1H-індол-2-ілу, 1H-індол-3-ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1H-піразол-4-ілу, 1H-
 піразоло[4,3-b]піридин-6-ілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілу, 1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілу, 2,3-
 60 дигідро[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-ілу, 2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 2,3-дигідро-

- 1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ілу, 2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 2,3-дигідробензофуран-5-ілу, 3-(1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ілу, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридин-6-ілу, 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(феніл)піридин-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-ілу, 5-фенілтіофен-2-ілу, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу, бензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-ілу, бензофуран-2-ілу, бензофуран-5-ілу, хроман-6-ілу, хроман-7-ілу, ізохінолін-5-ілу, ізоксазол-4-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піроло[1,2-a]піримідин-3-ілу, хінолін-3-ілу, хінолін-6-ілу, хінолін-7-ілу і тіазол-4-ілу; при цьому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2-метоксіетилу, аміно, амінометилу, бром, хлору, циклопропілу, етилу, фтору, гідрокси, метокси, метилу, оксо, пропан-1-ілу і трифторметилу.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R¹ вибраний з: (R)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, (S)-1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-(2-метоксіетил)-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1,3,3-триметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ілу, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіридо[3,2-b]піразин-7-ілу, 1,6-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1,8-диметил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-етил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-5-метил-1H-піразол-4-ілу, 1-етил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-6-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-7-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-7-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1-етил-8-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 1H-бензо[d]імідазол-5-ілу, 1H-індазол-5-ілу, 1H-індол-2-ілу, 1H-індол-3-ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-ілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілу, 1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілу, 1-метил-2,3-дигідро-1H-придо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-ілу, 2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ілу, 2,3-дигідробензофуран-5-ілу, 2-амінотіазол-4-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 3-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-етил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(2-метилпіридин-4-іл)фенілу, 3-(3-фторпіридин-2-іл)фенілу, 3-(4-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(5-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)фенілу, 3-(6-амінопіридин-3-іл)фенілу, 3-(6-фторпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридин-6-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілу, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 4-гідрокси-6-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-7-метилхінолін-3-ілу, 4-гідрокси-8-метилхінолін-3-ілу, 4-гідроксихінолін-3-ілу, 4-метоксихінолін-3-ілу, 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ілу, 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-ілу, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(4-(амінометил)феніл)піридин-3-ілу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-ілу, 5-бром-6-хлоропіридин-3-ілу, 5-бромопіридин-3-ілу, 5-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-ілу, 5-фенілтіофен-2-ілу, 6-фтор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 7-хлоробензо[c][1,2,5]оксадіазол-4-ілу, 7-фтор-4-гідроксихінолін-3-ілу, 8-фтор-4-гідроксихінолін-3-ілу, бензофуран-2-ілу, бензофуран-5-ілу, хроман-6-ілу, хроман-7-ілу, ізохінолін-5-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піроло[1,2-a]піримідин-3-ілу, хінолін-3-ілу, хінолін-6-ілу і хінолін-7-ілу.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де R² вибраний з: 1,1-дифторетилу, 1-фторетилу, 2-метилпропан-2-ілу, 3,3,3-трифторпропілу, 4,4,4-трифторбутилу, азетидин-3-ілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопропілу, етилу, фторметилу, ізобутилу, ізопентилу, ізопропілу, метилу, оксетан-3-ілу, пропан-1-ілу, втор-бутилу і вінілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2,2-дифторциклопропілу, аміно, ціано, циклобутилу, циклогексила, циклопропілу, етокси, гідрокси, гідроксиметилу, метокси, оксо і фенілу.
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де R² вибраний з: 1-(гідроксиметил)циклобутилу, 1-(гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифтор-2-гідроксіетилу, 1-фторетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-гідроксіетилу, 3-аміно-3-оксопропілу, 3-гідроксипропілу, 3-метоксипропілу, циклобутилу, циклопропілу, циклопропілметилу, етилу, ізобутилу, ізопропілу, метоксиметилу, метилу і пропан-1-ілу.
18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d}, кожен незалежно, являють собою H або F.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} , кожен, являють собою Н.

20. Сполука за п. 1, вибрана зі сполук Формули (Ig) та їхніх фармацевтично прийнятних солей:



5 де:

Ar^1 і Ar^2 являють собою незалежно 1H-піразоліл, феніл, піридиніл, піримідиніл та тіофеніл, при цьому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілу, аміно, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, галогену та сульфамойлу; і при цьому вказані C_1 - C_6 алкіл та C_3 - C_7 циклоалкіл, кожен необов'язково, заміщені одним або

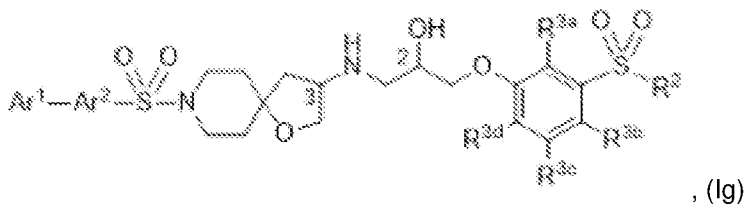
10 більше замісниками, вибраними з: аміно, C_1 - C_6 алкілкарбоксаміду, -NH- C_3 - C_7 циклоалкілу, -NH- C_1 - C_6 алкілен-NH₂, -NH- C_1 - C_6 алкілен-O- C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкіламіно, C_1 - C_6 галогеналкіламіно та гетероциклілу;

R^2 вибраний з: C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_7 циклоалкілу та C_1 - C_6 галогеналкілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкіленгідроксилу,

15 аміно, гідроксилу та оксо; і

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} , кожен незалежно, являють собою Н або галоген.

21. Сполука за п. 1, вибрана зі сполук Формули (Ig) та їхніх фармацевтично прийнятних солей:



20

де:

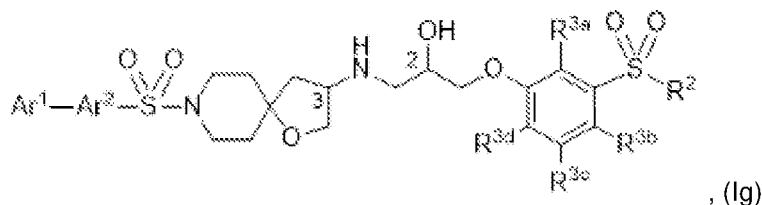
Ar^1 і Ar^2 разом утворюють групу вибрану з: (1H-піразоліл)фенілу, (1H-піразоліл)піридинілу, (феніл)піридинілу, (піридиніл)фенілу, (піримідиніл)фенілу, біфенілу та фенілтіофенілу, при цьому кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: 2-метилпропан-2-ілу, аміно, циклопропілу, етокси, етилу, фтору, ізопропокси, метокси, метилу, н-пропілу, пропан-2-ілу, сульфамойлу та трифторметилу; і при цьому вказані 2-метилпропан-2-іл, циклопропіл, етил, метил та пропан-2-іл, кожен необов'язково, заміщені 2,2,2-трифторетиламіно, 2-аміноетиламіно, 2-метоксietiламіно, 3-амінопропіламіно, ацетамідо, аміно, азетидин-1-ілом, бутиламіно, циклобутиламіно, етиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно,

25 метилпропіламіно, метиламіно, морфоліно, пропіламіно, трет-бутиламіно та трет-пентиламіно;

R^2 вибраний з: 1,1-дифторетилу, 2-метилпропан-2-ілу, циклопропілу, етилу, ізопропілу та метилу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: аміно, гідрокси, гідроксиметилу, метокси та оксо; і

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} , кожен, являють собою Н.

35 22. Сполука за п. 1, вибрана зі сполук Формули (Ig) та їхніх фармацевтично прийнятних солей:



де:

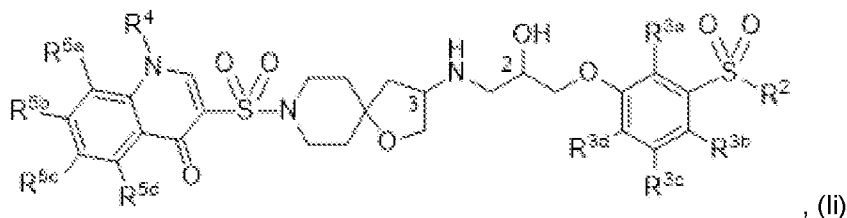
40 Ar^1 і Ar^2 разом утворюють групу вибрану з: 3-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-етил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-1-метил-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)фенілу, 3-(2-метилпіридин-4-іл)фенілу, 3-(3-фторпіридин-2-іл)фенілу, 3-(4-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(5-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-(трифторметил)піридин-2-

іл)фенілу, 3-(6-амінопіридин-3-іл)фенілу, 3-(6-фторпіридин-2-іл)фенілу, 3-(6-метилпіридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-2-іл)фенілу, 3-(піридин-3-іл)фенілу, 3-(піридин-4-іл)фенілу, 3-(піримідин-5-іл)фенілу, 4'-((2,2,2-трифторетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-аміноетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((2-метоксиетиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((3-амінопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((циклобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((етиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізобутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((метиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((пропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-((трет-пентиламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)біфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-6-фторбіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(1-аміноциклопропіл)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-ацетамідо)-4-етокси-біфеніл-3-ілу, 4'-(2-ацетамідо)біфеніл-3-ілу, 4'-(2-аміноетил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-аміноетил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(2-амінопропан-2-іл)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-2-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-2-метилбіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-3'-фторбіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-етокси-3'-фторбіфеніл-3-ілу, 4-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-фторбіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-4-ізопропоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-5-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-етоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-фторбіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)-6-метоксибіфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)біфеніл-3-ілу, 4'-(амінометил)біфеніл-4-ілу, 4'-(азетидин-1-ілметил)біфеніл-3-ілу, 4'-(морфолінометил)біфеніл-3-ілу, 4-(піридин-2-іл)фенілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(піридин-4-іл)фенілу, 4'-(сульфаміно)біфеніл-3-ілу, 4-етоксі-4'-((ізопропіламіно)метил)біфеніл-3-ілу, 4'-метилбіфеніл-3-ілу, 5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-ілу, 5-(4-(амінометил)феніл)піридин-3-ілу і 5-фенілтіофен-2-ілу;

R² вибраний з: 1-(гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифтор-2-гідроксіетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-гідроксіетилу, циклопропілу, етилу, ізопропілу, метоксиметилу та метилу; а також

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d}, кожен, являють собою Н.

23. Сполука за п. 1, вибрана зі сполук Формули (Ii) та їхніх фармацевтично прийнятних солей:



де:

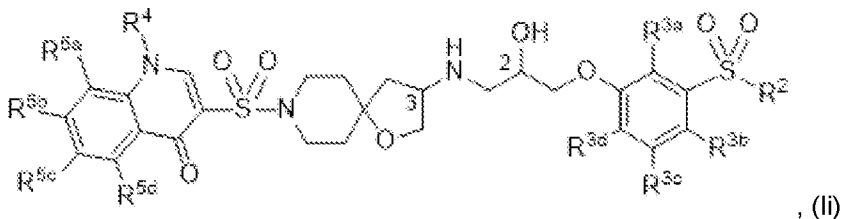
R² вибраний з: C₁-C₆алкілу, C₃-C₇циклоалкілу, та C₁-C₆галогеналкілу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з: C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкіленгідроксилу, та гідроксилу;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d}, кожен незалежно, являють собою Н або галоген;

R⁴ являє собою Н або C₁-C₆алкіл; і

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} і R^{5d} являють собою незалежно Н, C₁-C₆алкіл та галоген.

24. Сполука за п. 1, вибрана зі сполук Формули (Ii) та їхніх фармацевтично прийнятних солей:



де:

R² вибраний з: 1,1-дифторетилу, 2-метилпропан-2-ілу, циклопропілу, етилу, 1-фторетилу, ізопропілу, та метилу; кожен необов'язково заміщений одним або більше замісниками,

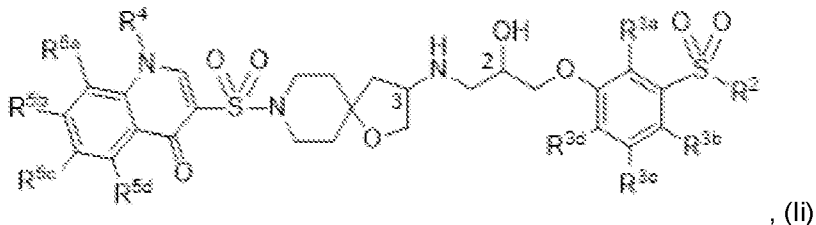
вибраними з: гідрокси, гідроксиметилу та метокси;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} , кожен, являють собою H;

R^4 вибраний з: H, метилу та етилу; і

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} і R^{5d} являють собою незалежно H, метил та фтор.

- 5 25. Сполука за п. 1, вибрана зі сполук Формули (li) та їхніх фармацевтично прийнятних солей:



де:

- 10 R^2 вибраний з: 1-(гідроксиметил)циклопропілу, 1,1-дифтор-2-гідроксіетилу, 1-фторетилу, 1-гідрокси-2-метилпропан-2-ілу, циклопропілу, ізопропілу, метоксиметилу та метилу;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} , кожен, являють собою H;

R^4 вибраний з: H, метилу та етилу;

R^{5a} , R^{5b} та R^{5c} являють собою незалежно H, метил та фтор; і

- 15 R^{5d} являє собою H.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де стереохімія вуглецю C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, зв'язаної з азотом, являє собою (R), і стереохімія вуглецю C(2) пропільної групи, зв'язаної з гідроксильною групою, являє собою (S).

- 20 27. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де стереохімія вуглецю C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, зв'язаної з азотом, являє собою (R), і стереохімія вуглецю C(2) пропільної групи, зв'язаної з гідроксильною групою, являє собою (R).

28. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де стереохімія вуглецю C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, зв'язаної з азотом, являє собою (S), і стереохімія вуглецю C(2) пропільної групи, зв'язаної з гідроксильною групою, являє собою (S).

- 25 29. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де стереохімія вуглецю C(3) окса-азаспіро[4,5]деканільної групи, зв'язаної з азотом, являє собою (S), і стереохімія вуглецю C(2) пропільної групи, зв'язаної з гідроксильною групою, являє собою (R).

30. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей:

- 30 (2S)-1-(3-(2-гідроксіетилсульфоніл)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 5);

(S)-1-(3-(2-гідроксіетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 88);

2-(3-((S)-2-гідрокси-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)прокси)фенілсульфоніл)ацетаміду (Сполука 123);

- 35 (S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 136);

(S)-1-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(1-метил-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-ісульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 154);

- 40 (S)-1-((R)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 161);

(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 163);

(S)-1-((R)-8-(4'-(амінометил)-4-фторбіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 169);

- 45 (S)-1-((R)-8-(4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 199);

(S)-1-((S)-8-(4'-(2-аміноетил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 210);

- 50 (S)-1-((S)-8-(4'-(2-аміноетил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 211);

(S)-1-((R)-8-(4'-(1-аміноциклопропіл)-6-фторбіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 217);

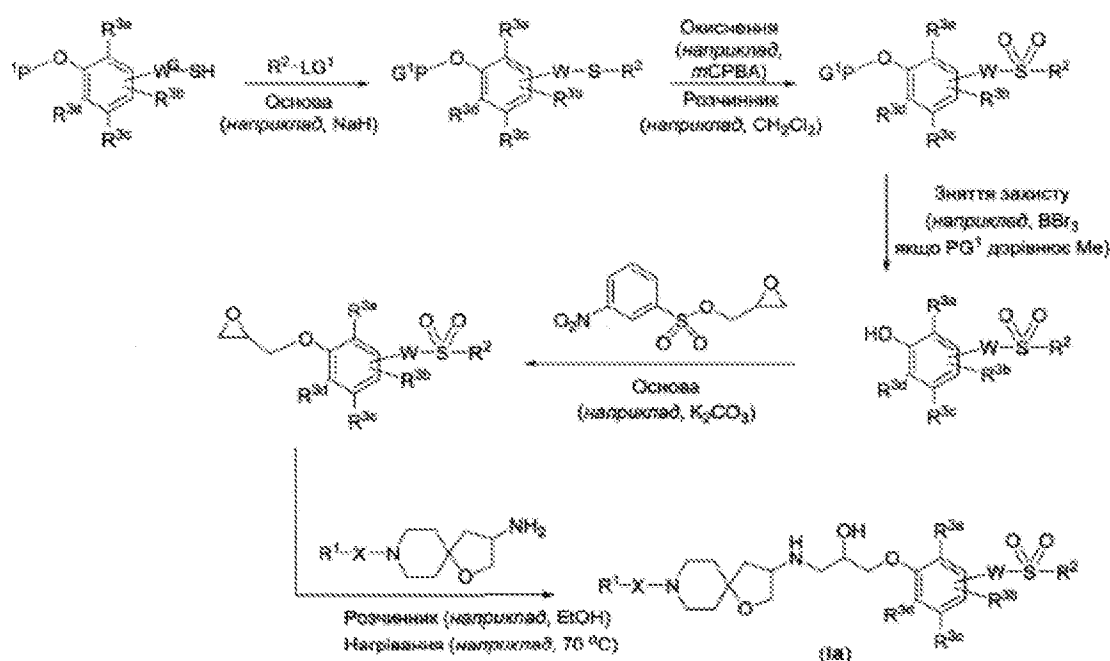
(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етокси-3'-фторбіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-

- 3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 220);
(S)-1-((S)-8-(4'-(1-аміноциклопропіл)-6-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 225);
- 5 (S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-6-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 227);
(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-5-метоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 229);
(S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метоксиметилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 230);
- 10 (S)-1-((S)-8-(4'-(амінометил)-4-етоксибіфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 232);
(2S)-1-(3-(1-фторетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 234);
- 15 (S)-1-((S)-8-(4'-(трет-бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 240);
(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(4'-(трет-пентиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 241);
- 20 (S)-1-((S)-8-(4'-(азетидин-1-ілметил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 243);
(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(4'-(пропіламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 244);
- 25 (S)-1-((S)-8-(4'-(бутиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 245);
(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((S)-8-(4'-(2-метоксіетиламіно)метил)біфеніл-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 247);
- 30 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етилхінолін-4(1H)-ону (Сполука 297);
(S)-1-(3-(1-(гідроксиметил)циклопропілсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(нафтаген-2-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 300);
(S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 309);
- 35 1-етил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 310);
(S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 320);
- 40 (S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 321);
1-етил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 322);
- 45 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 326);
3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-8-метилхінолін-4-олу (Сполука 327);
3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-7-фторхінолін-4-олу (Сполука 329); і
- 50 1-етил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(ізопропілсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 331).
31. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук та їхніх фармацевтично прийнятих солей:
(S)-1-(3-(2-гідроксіетилсульфоніл)фенокси)-3-((R)-8-(хінолін-3-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)пропан-2-олу (Сполука 88).
- 55 32. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук та їхніх фармацевтично прийнятих солей:
3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етилхінолін-4(1H)-ону (Сполука 297).
33. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук та їхніх фармацевтично прийнятих солей:
(S)-1-((R)-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-ілсульфоніл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан-3-іламіно)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)пропан-2-олу (Сполука 309).
- 60

34. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей: 1-етил-3-((R)-3-((S)-2-гідрокси-3-(3-(метилсульфоніл)фенокси)пропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 310).
- 5 35. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етил-8-метилхінолін-4(1H)-ону (Сполука 315).
36. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)хінолін-4(1H)-ону (Сполука 326).
- 10 37. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-гідроксипропіламіно)-1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ілсульфоніл)-1-етил-8-фторхінолін-4(1H)-ону (Сполука 333).
38. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-37 і фармацевтично прийнятний носій.
- 15 39. Спосіб приготування фармацевтичної композиції, що включає стадію змішування сполуки за будь-яким з пп. 1-37 з фармацевтично прийнятним носієм.
40. Спосіб лікування або запобігання розладу, опосередкованому бета-3 адренергічним рецептором у індивідуума, що включає введення зазначеному індивідууму, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-37.
- 20 41. Спосіб за п. 40, де зазначений розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, вибраний із переліку, що складається з: серцевої недостатності; серцевої діяльності при серцевій недостатності; смертності, повторного інфаркту і/або госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю; гострої серцевої недостатності; гострої декомпенсованої серцевої недостатності; застійної недостатності кровообігу; тяжкої застійної недостатності кровообігу; ішемічного ураження органів, пов'язаного з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму і/або ураження печінки); серцевої недостатності внаслідок дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності з нормальною фракцією викиду; серцево-судинної смерті після інфаркту міокарда; серцево-судинної смерті у пацієнтів з
- 25 лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка; лівошлуночкової недостатності; дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності II класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності IV класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); ФВЛШ LVEF <40 % за радіонуклідною вентрикулографією і ФВЛШ ≤35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією.
- 30 42. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-37 у виробництві лікарського засобу для лікування або профілактики розладів, опосередкованих бета-3 адренергічним рецептором, у індивідуума.
- 40 43. Застосування за п. 42, де зазначений розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, вибраний із переліку, що складається з: серцевої недостатності; серцевої діяльності при серцевій недостатності; смертності, повторного інфаркту і/або госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю; гострої серцевої недостатності; гострої декомпенсованої серцевої недостатності; застійної недостатності кровообігу; тяжкої застійної недостатності
- 45 кровообігу; ішемічного ураження органів, пов'язаного з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму і/або ураження печінки); серцевої недостатності внаслідок дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності з нормальною фракцією викиду; серцево-судинної смерті після інфаркту міокарда; серцево-судинної смерті у пацієнтів з
- 50 лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка; лівошлуночкової недостатності; дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності II класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності IV класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); ФВЛШ LVEF <40 % за радіонуклідною вентрикулографією і ФВЛШ ≤35 % за
- 55 ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією.
44. Сполука за будь-яким з пп. 1-37 для застосування в способі лікування організму людини або тварини терапевтичним шляхом.
- 60 45. Сполука за будь-яким з пп. 1-37 для застосування в способі лікування або профілактики розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором, у індивідуума.

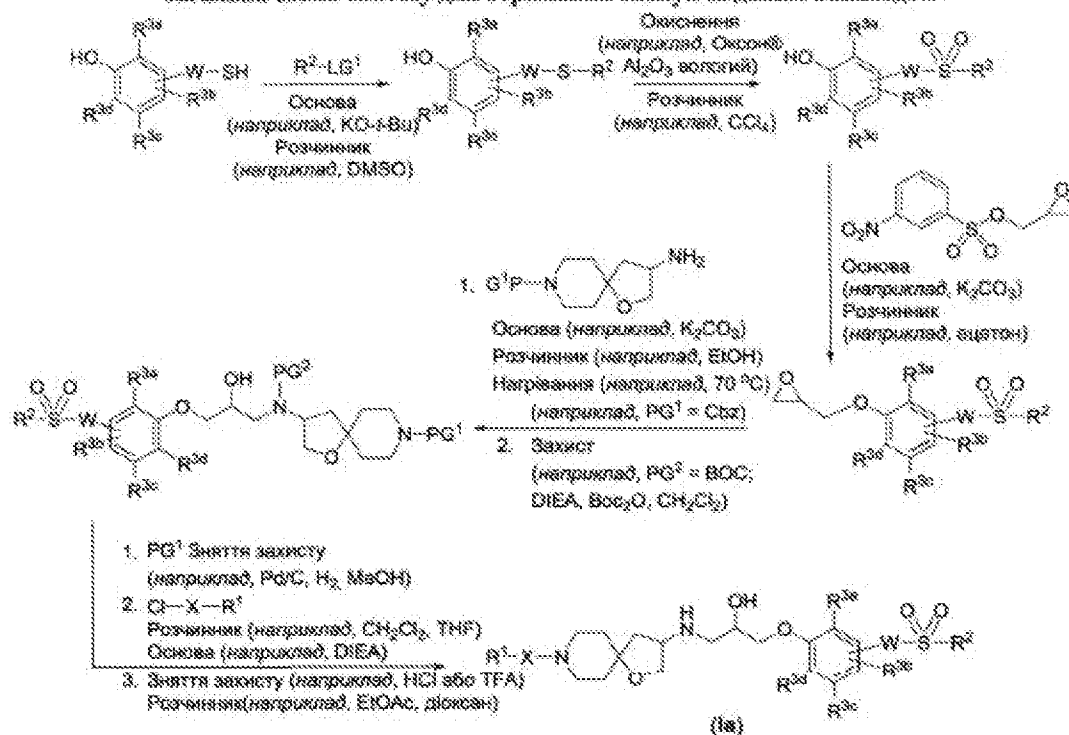
46. Сполука за будь-яким з пп. 1-37 для застосування в способі лікування або профілактики розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором, у індивідуума, де зазначений розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, вибраний із переліку, що складається з: серцевої недостатності; серцевої діяльності при серцевій недостатності; смертності, повторного інфаркту і/або госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю; гострої серцевої недостатності; гострої декомпенсованої серцевої недостатності; застійної недостатності кровообігу; тяжкої застійної недостатності кровообігу; ішемічного ураження органів, пов'язаного з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму і/або ураження печінки); серцевої недостатності внаслідок дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності з нормальною фракцією викиду; серцево-судинної смерті після інфаркту міокарда; серцево-судинної смерті у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка; лівошлуночкової недостатності; дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності II класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності IV класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); LVEF <40 % за радіонуклідною вентрикулографією і LVEF ≤35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією.
47. Спосіб лікування або запобігання розладу, опосередкованому бета-3 адренергічним рецептором, у індивідуума, що включає введення індивідууму, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 38.
48. Фармацевтична композиція за п. 38 для застосування в способі лікування організму людини або тварини терапевтичним шляхом.
49. Фармацевтична композиція за п. 38 для застосування в способі лікування або профілактики розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором, у індивідуума.
50. Фармацевтична композиція за п. 38 для застосування в способі лікування або профілактики розладу, опосередкованого бета-3 адренергічним рецептором, у індивідуума, де зазначений розлад, опосередкований бета-3 адренергічним рецептором, вибраний із переліку, що складається з: серцевої недостатності; серцевої діяльності при серцевій недостатності; смертності, повторного інфаркту і/або госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю; гострої серцевої недостатності; гострої декомпенсованої серцевої недостатності; застійної недостатності кровообігу; тяжкої застійної недостатності кровообігу; ішемічного ураження органів, пов'язаного з серцевою недостатністю (наприклад, ураження нирок або ниркова недостатність, порушення функції серця, проблеми серцевого клапана, проблеми серцевого ритму і/або ураження печінки); серцевої недостатності внаслідок дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності з нормальною фракцією викиду; серцево-судинної смерті після інфаркту міокарда; серцево-судинної смерті у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка; лівошлуночкової недостатності; дисфункції лівого шлуночка; серцевої недостатності II класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності III класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); серцевої недостатності IV класу, використовуючи систему класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); LVEF <40 % за радіонуклідною вентрикулографією і LVEF ≤35 % за ехокардіографією або шлуночковою контрастною ангіографією.

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним виходом



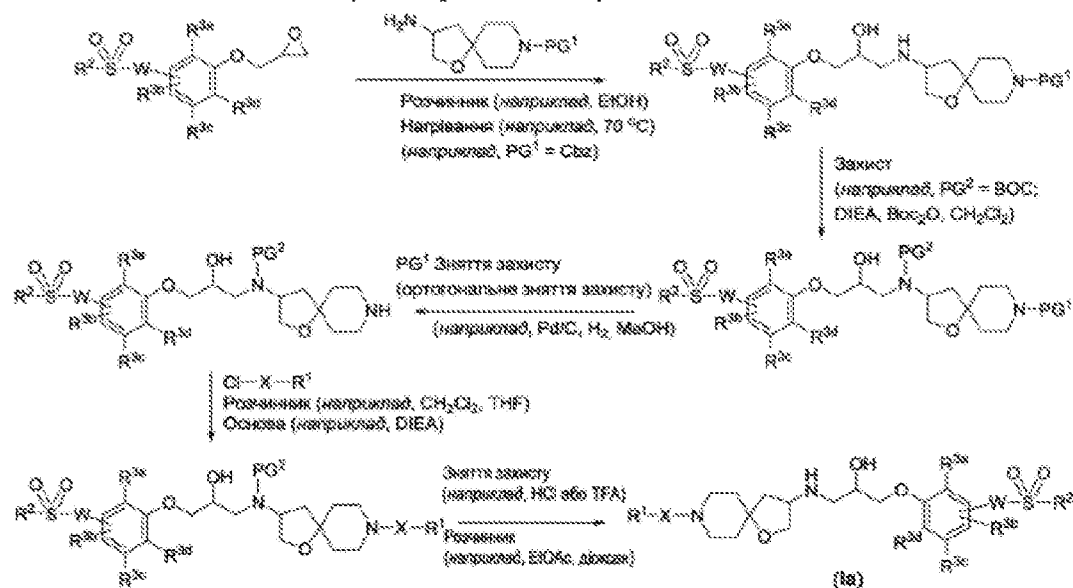
Фіг. 3

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним виходом



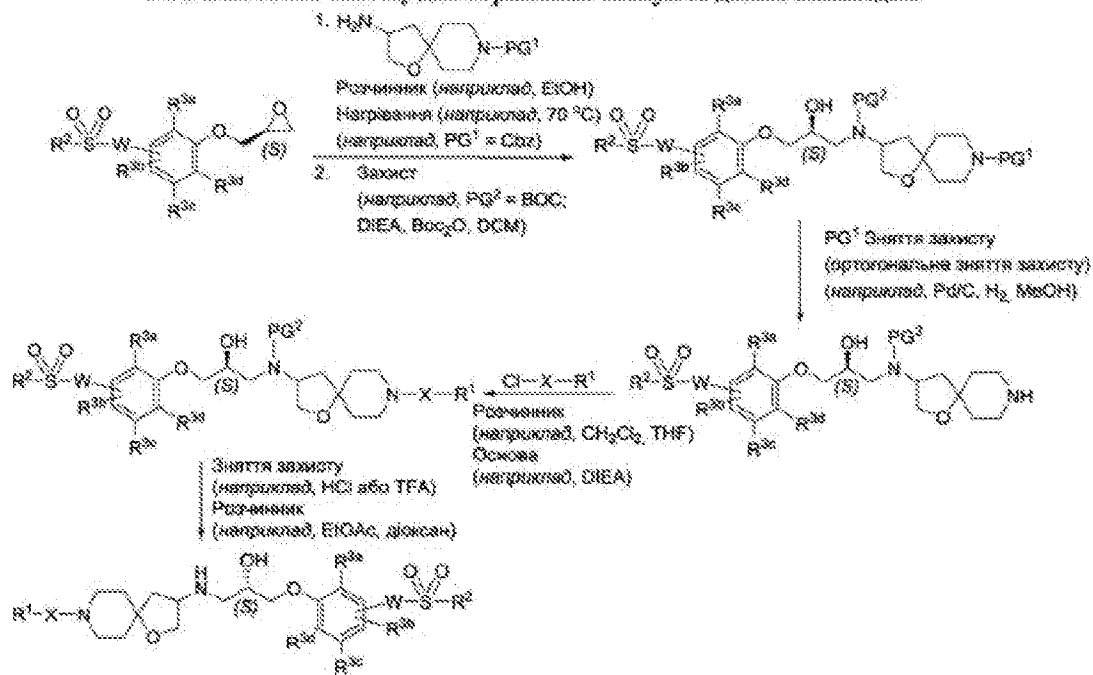
Фіг. 4

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним виходом



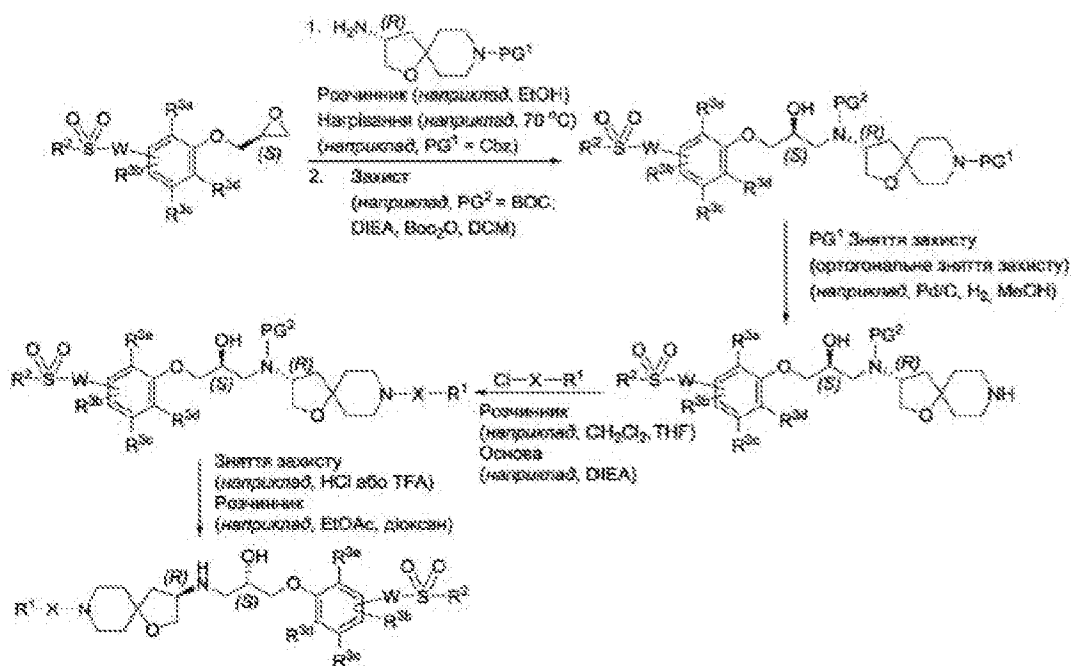
Фіг. 5

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним виходом



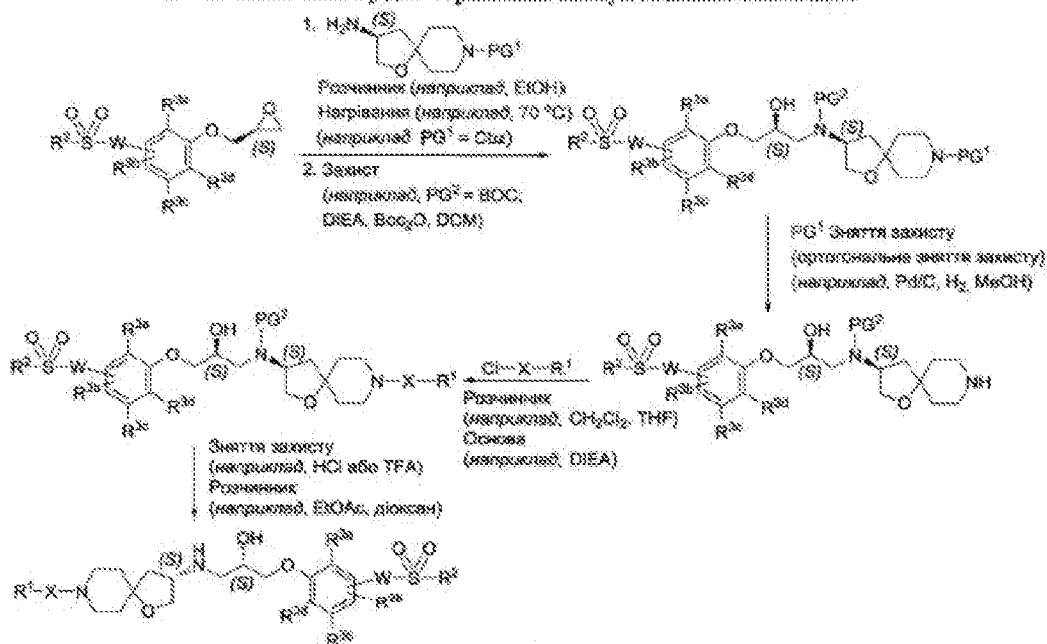
Фіг. 6

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним винаходом



Фиг. 7

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним винаходом



Фиг. 8

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним виходом

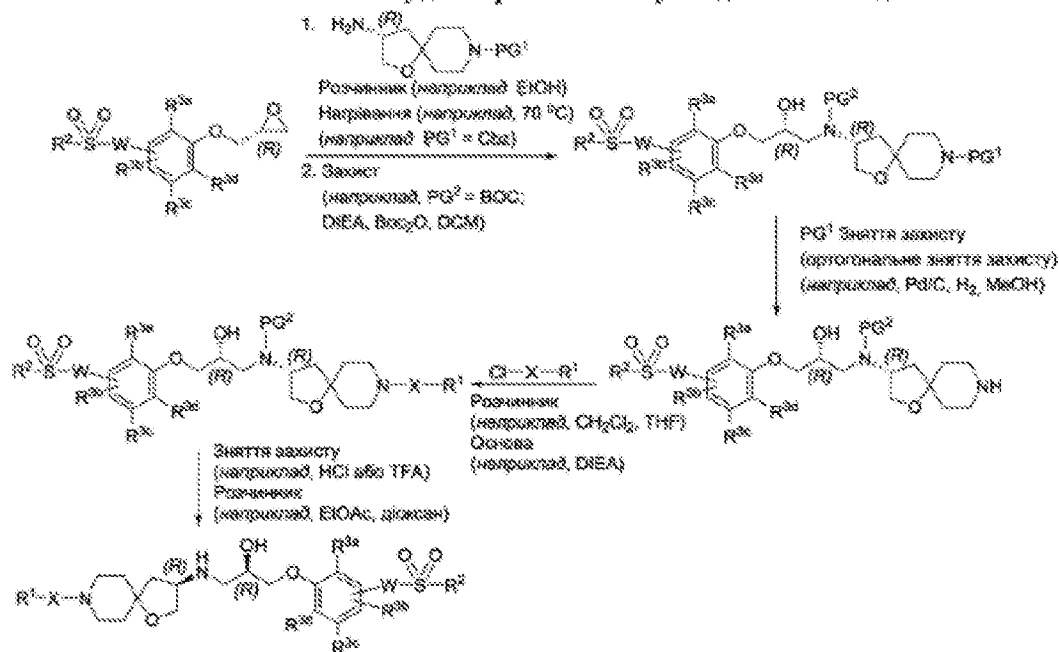


Fig. 9

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним виходом

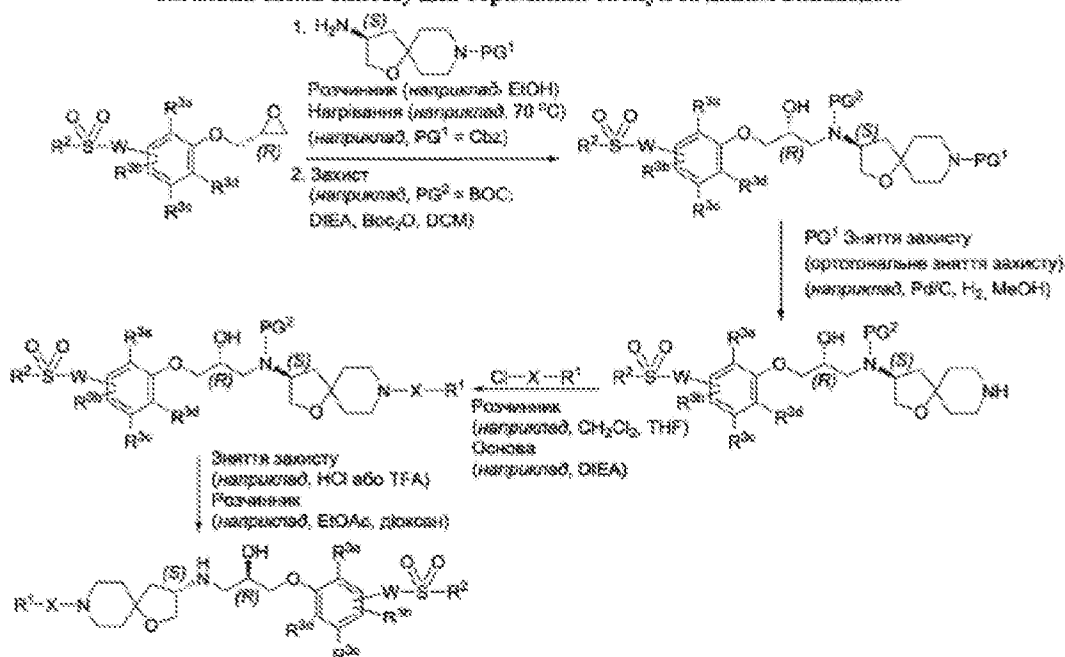
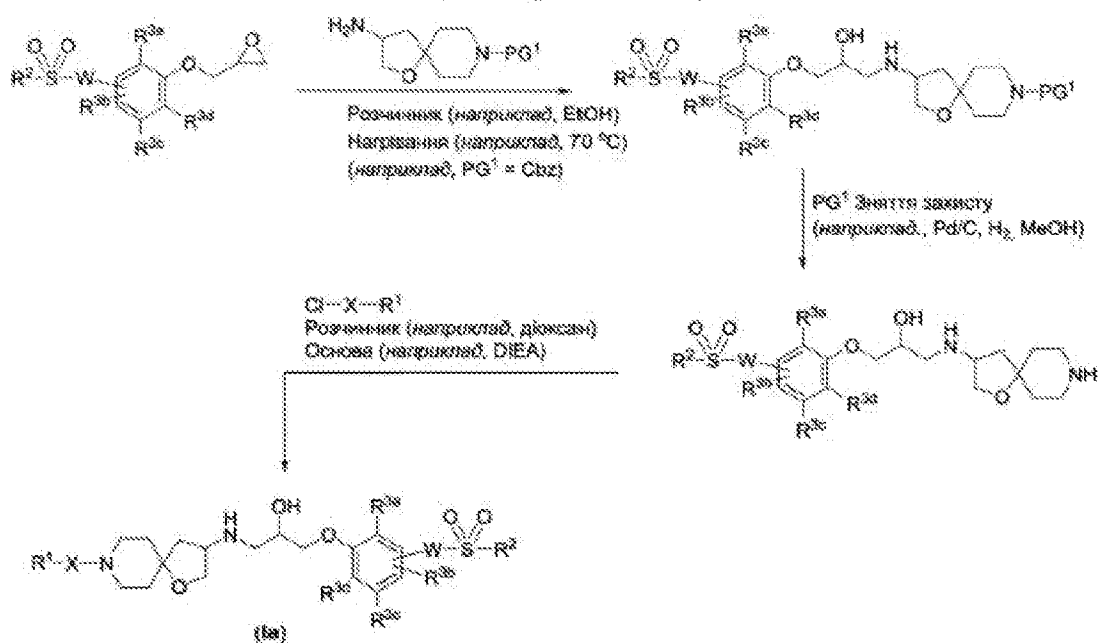


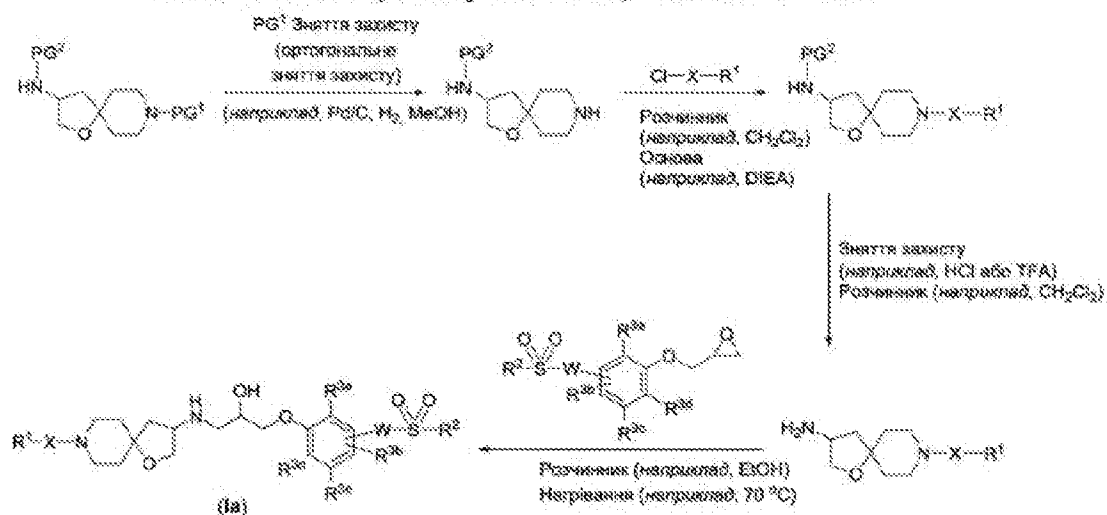
Fig. 10

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним винаходом



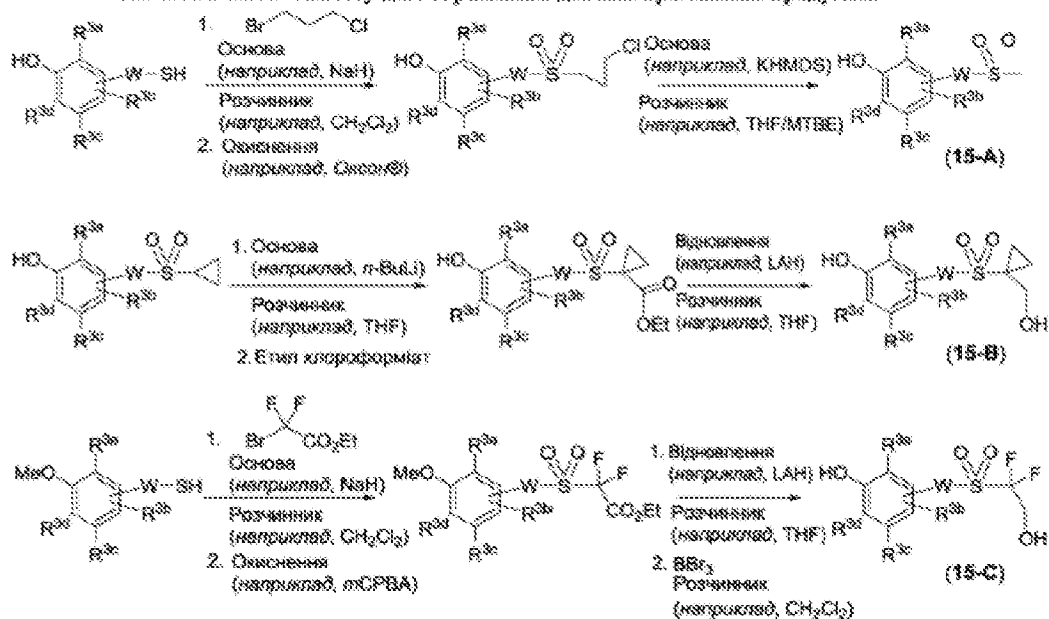
Фиг. 11

Загальна схема синтезу для отримання сполук за даним винаходом



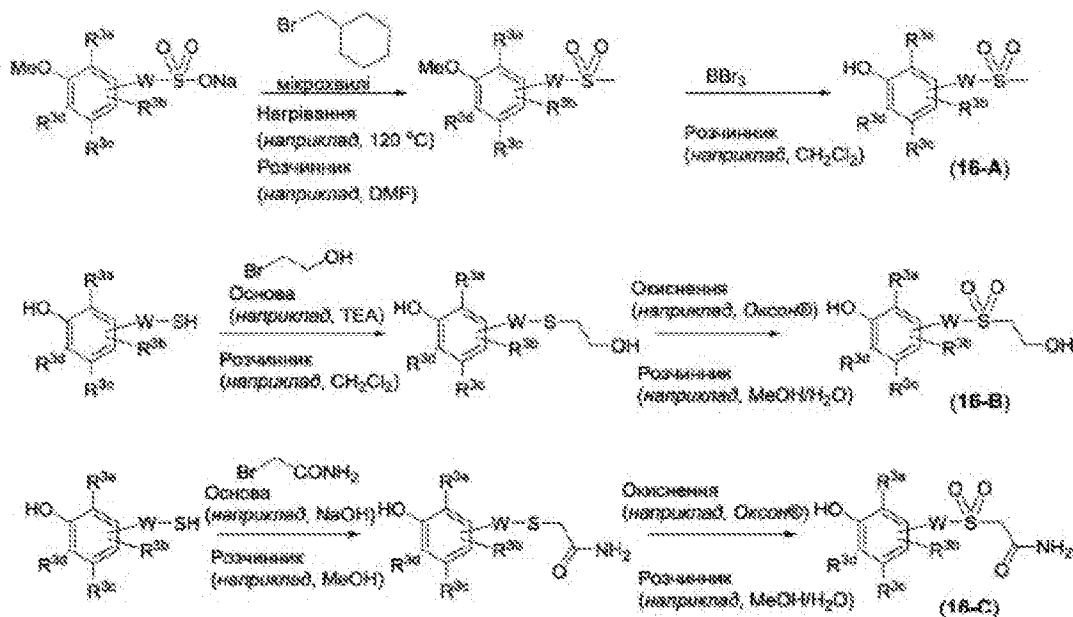
Фиг. 12

Загальна схема синтезу для отримання деяких проміжних продуктів



Фиг. 15

Загальна схема синтезу для отримання деяких проміжних продуктів



Фиг. 16

Загальна схема синтезу для отримання деяких проміжних продуктів

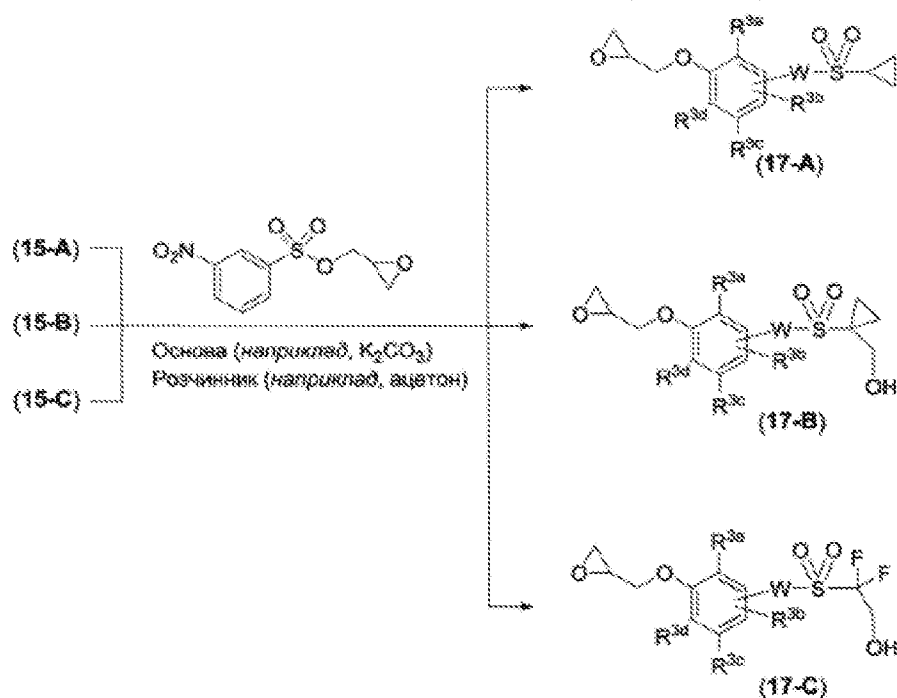


Fig. 17

Загальна схема синтезу для отримання деяких проміжних продуктів

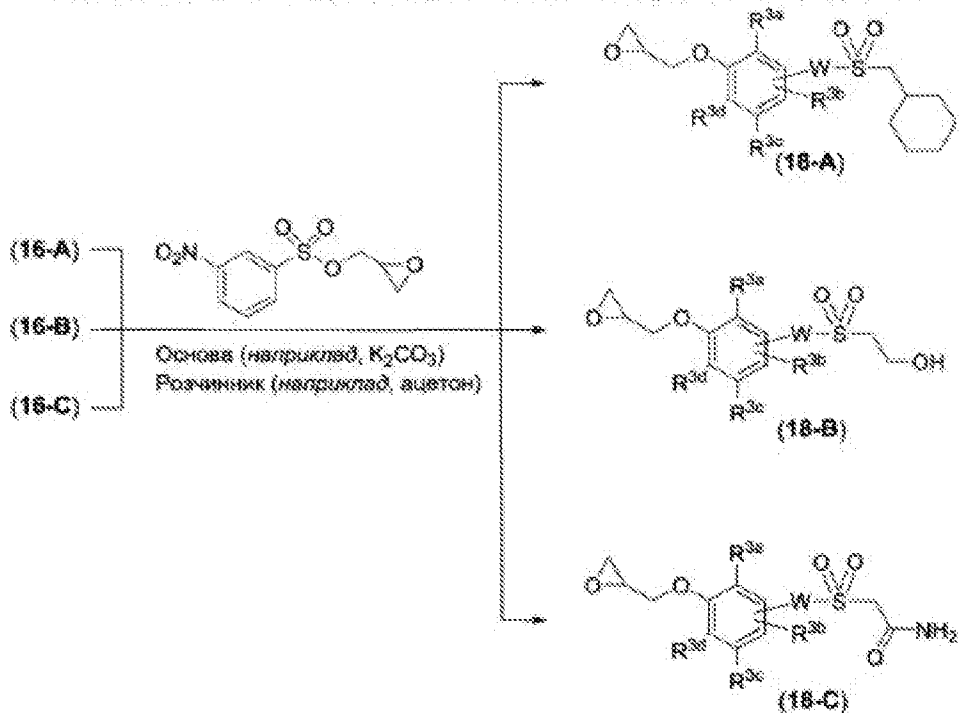


Fig. 18

Загальна схема синтезу для отримання деяких сполук Формули (1a)

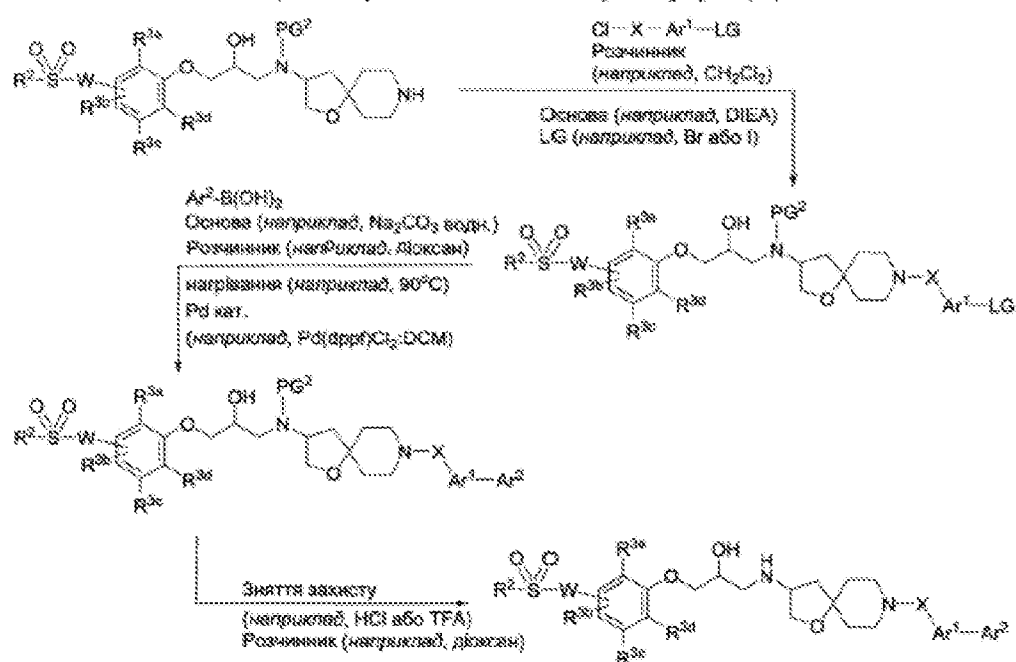


Fig. 19

Загальна схема синтезу для отримання деяких сполук Формули (1a)

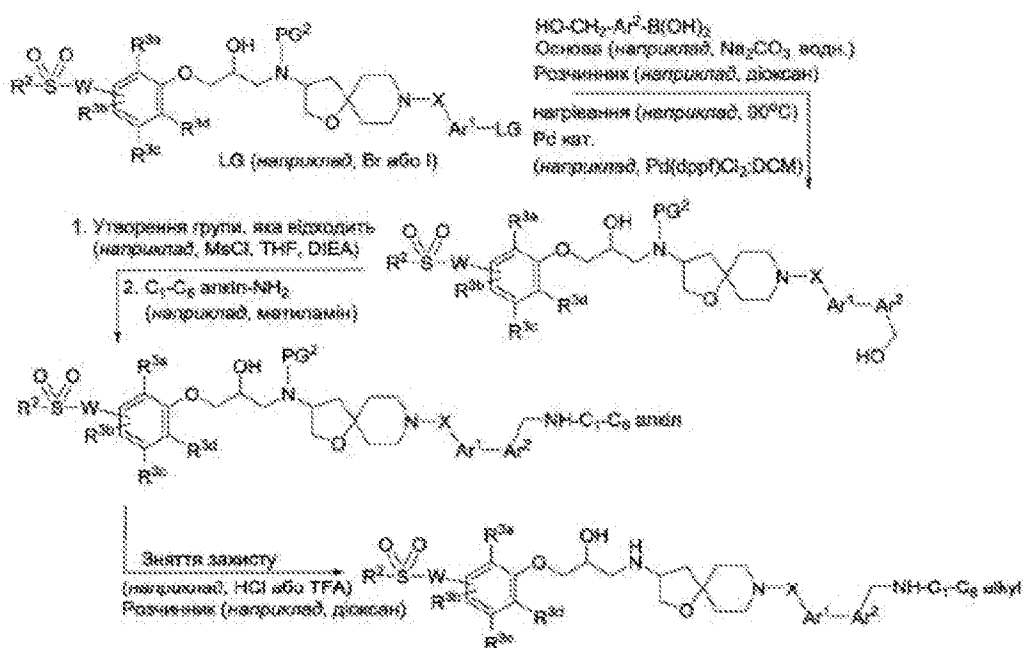
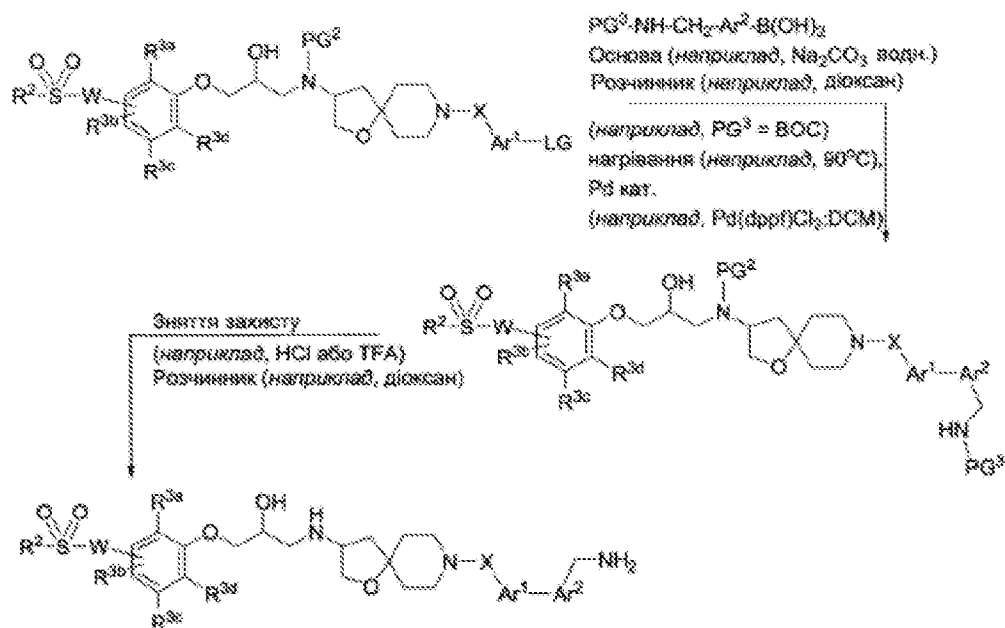


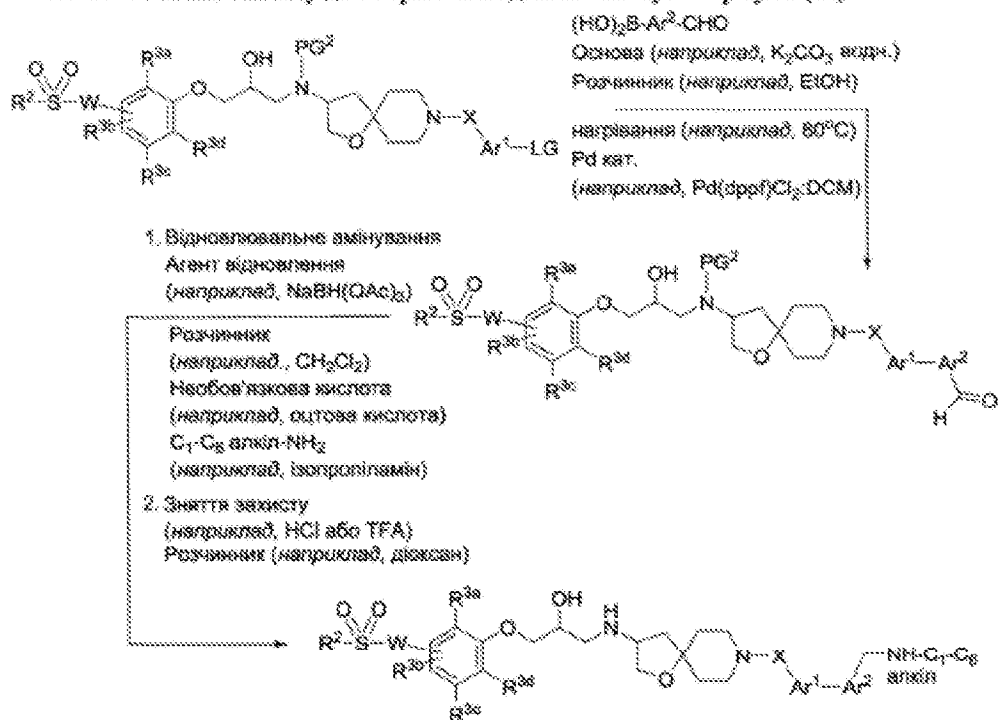
Fig. 20

Загальна схема синтезу для отримання деяких сполук Формули (Ia)



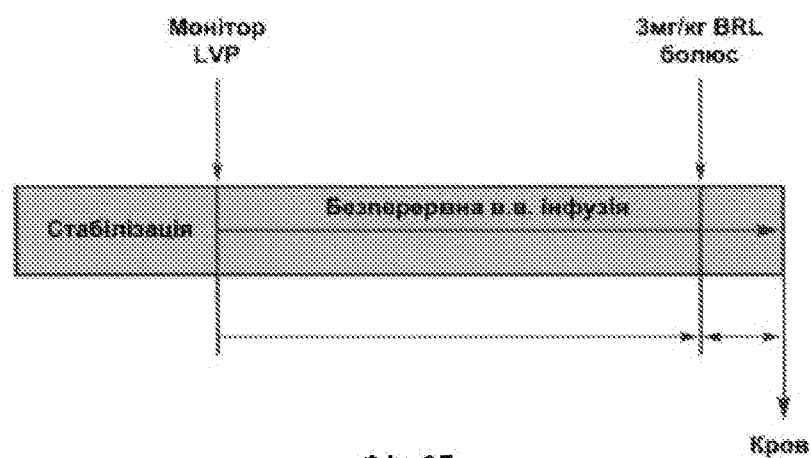
Фіг. 21

Загальна схема синтезу для отримання деяких сполук Формули (Ia)



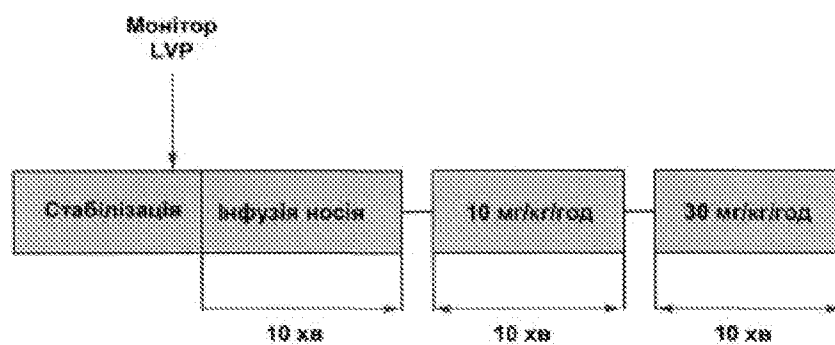
Фіг. 22

Схема введення досліджуваних сполук у нормальних щурів у Прикладі 4



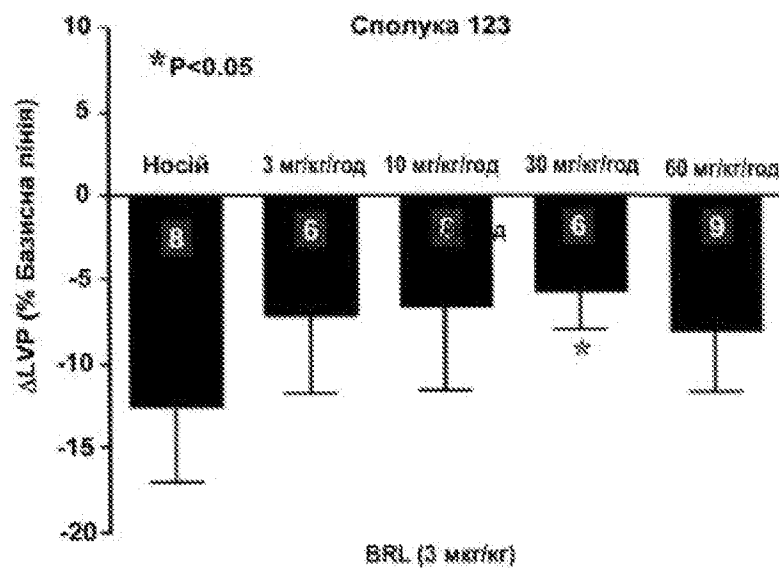
Фіг. 25

Схема введення тестованих сполук щурам із серцевою недостатністю в Прикладі 4



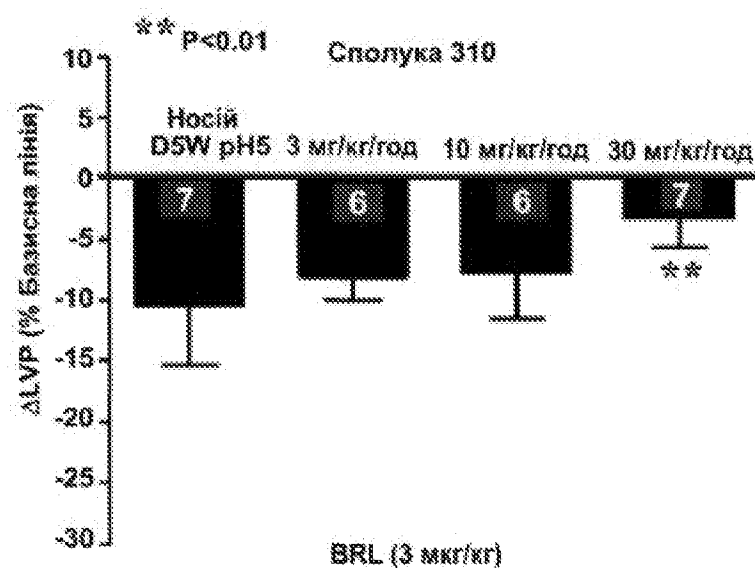
Фіг. 26

Інгибування негативних ефектів BRL на LVP у нормальних щурів
після введення Сполуки 123



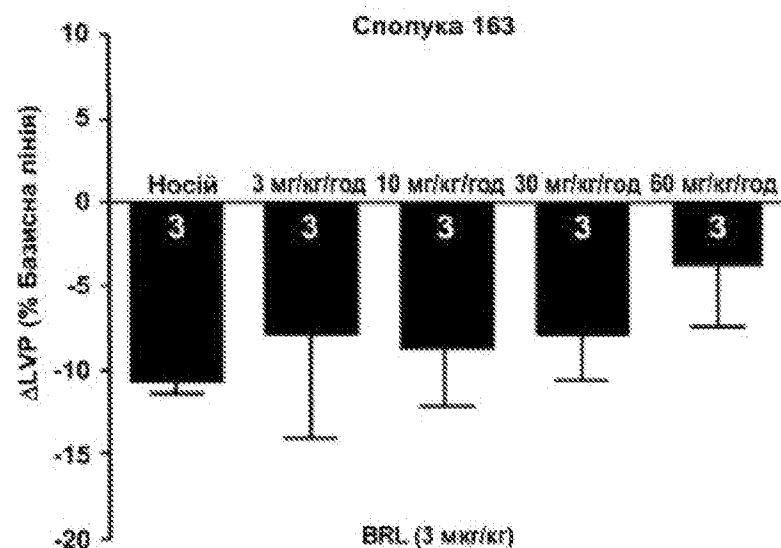
Фіг. 27

Інгибування негативних ефектів BRL на LVP у нормальних щурів
після введення Сполуки 310



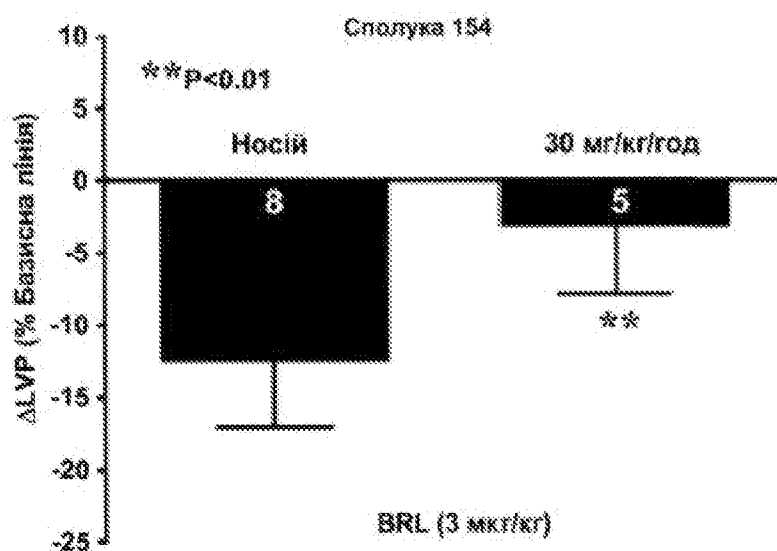
Фіг. 28

Інгібування негативних ефектів BRL на LVP у нормальних щурів
після введення Сполуки 163



Фіг. 29

Інгібування негативних ефектів BRL на LVP у нормальних щурів
після введення Сполуки 154



Фіг. 30

Інгибування негативних ефектів BRL на LVP у нормальних щурів
після введення Сполуки 88

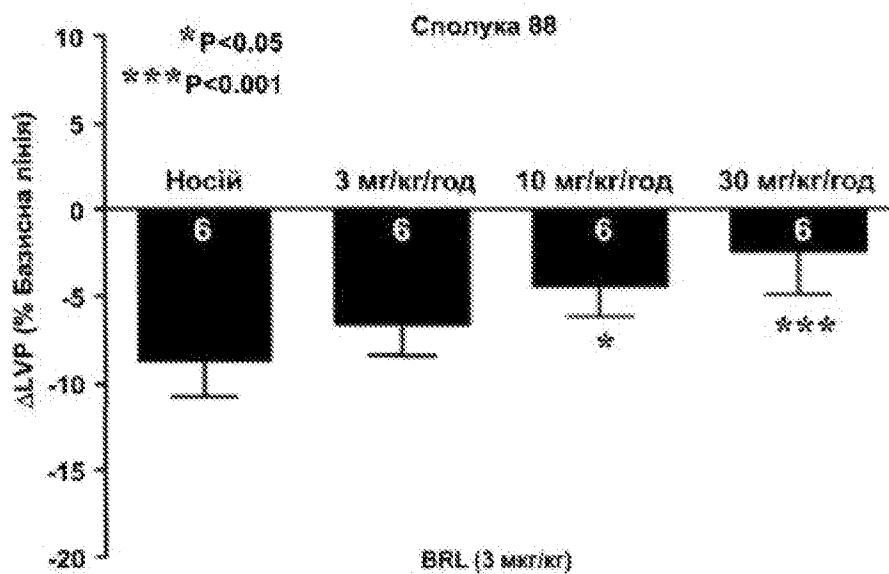


Fig. 31

Інгибування негативних ефектів BRL на LVP у щурів із серцевою недостатністю
після введення Сполуки 88

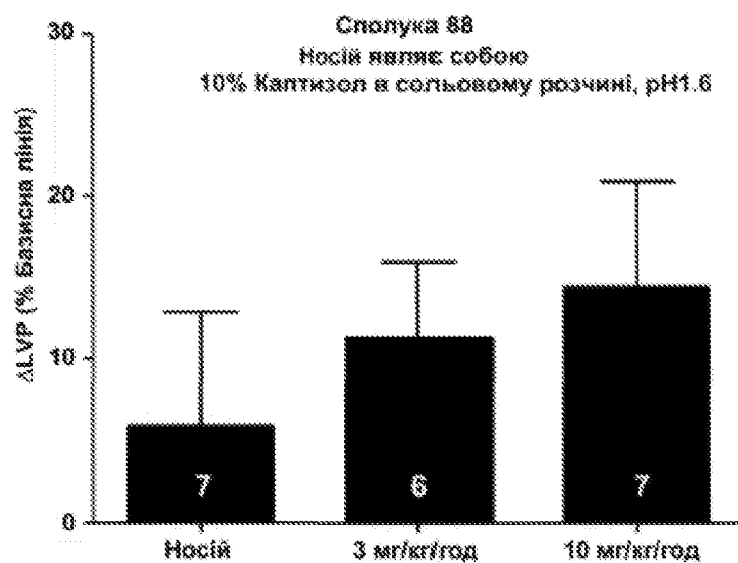
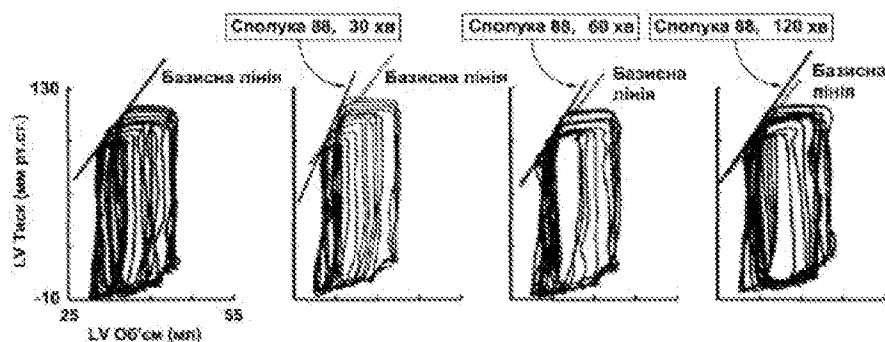


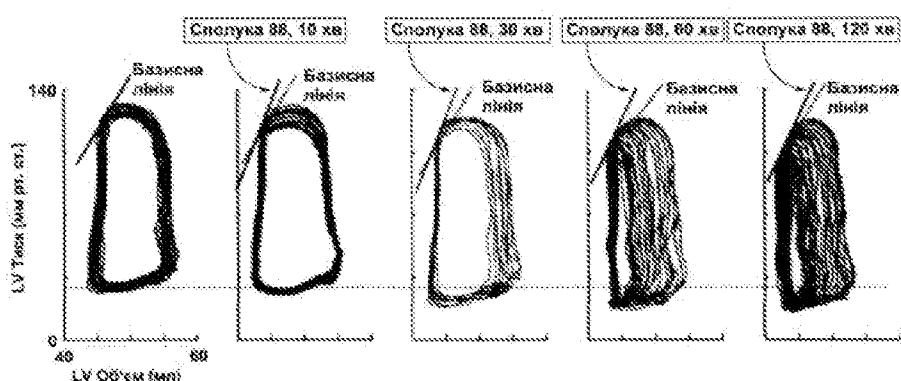
Fig. 32

Ефект Спонуки 88 у собаки до прояву серцевої недостатності



Фіг. 33А

Ефект Спонуки 88 у собаки після прояву серцевої недостатності



Фіг. 33В

Ефект Спонуки 88 на гемодинаміку і швидкість ЛШ у нормальних собак (n = 4)

Гемодинамічні параметри	Нормальний контроль	Після Спонуки 88			
	Базисна лінія	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв
Частота серцевих скорочень (уд./хв.)	108±8	109±7	105±8	108±7	
Максимум dP/dt (мм рт.ст./сек)	2320±213	2388±147	2240±139	2204±139	
Мінімум dP/dt (мм рт.ст./сек)	-1983±143	-2053±109	-1973±109	-1944±98	
Ударний об'єм (мл)	18.1±2.3	18.8±3.1	17.5±3.3	18.7±2.7	
Кінцевий діастолічний тиск ЛШ (мм рт.ст.)	8.4±2.7	8.6±1.4	7.2±1.8	8.9±2.3	
Кінцевий систолічний тиск ЛШ (мм рт.ст.)	101±5.4	98±3.8	100±5.8	98±3.4	
Мінімальний тиск у ЛШ (мм рт.ст.)	1.7±2.5	-0.8±2.0	0.3±2.1	-0.8±1.9	
Кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (мл)	50.3±9.3	50.7±5.1	51.2±4.2	51.6±5.0	
Кінцевий систолічний об'єм ЛШ (мл)	34.2±4.8	33.8±3.5	33.7±3.1	34.9±4.0	
Постійна часу релаксації (мсек)	27.9±2.9	25.8±2.6	26.7±2.0	26.7±1.9	
E _{ac} (мм рт.ст./мл)	6.3±1.4	7.6±1.0	7.1±0.9	8.4±1.2	
M _{aw} (мм рт.ст.)	73.7±6.3	80.2±5.6	79.5±5.3	72.3±5.3	

Значення в середньому значенням ± SD (n = 4)
 E_{ac}: нахил лінійного P_{LV}-V_{LV} співвідношення
 M_{aw}: нахил SW-V_{LV} співвідношення

Фіг. 34