

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201891608 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.01.31

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

(22) Дата подачи заявки
2017.01.13

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

(31) 16 151 015.1

(32) 2016.01.13

(33) EP

(86) PCT/EP2017/025008

(87) WO 2017/121650 2017.07.20

(71) Заявитель:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

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

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

(57) Изобретение относится к производным 8-амино-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декана, их получению и их применению в медицине, особенно в лечении боли.

A1

201891608

201891608

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-АМИНО-2-ОКСО-1,3-ДИАЗА-СПИРО-[4,5]-ДЕКАНА

5 [0001] Данное изобретение относится к производным 8-амино-2-оксо-1,3-диаза-спиро-[4,5]-декана, их получению и применению в медицине, в частности при различных неврологических нарушениях, включая, но не ограничиваясь ими, боль, нейродегенеративные расстройства, нейровоспалительные заболевания, нейropsychиатрические расстройства, злоупотребление/зависимость запрещенными
10 веществами.

[0002] Опиоидные рецепторы представляют собой группу рецепторов, связанных с Gi/o-белком, которые широко распространены в организме человека. В настоящее время опиоидные рецепторы подразделяются на четыре основных класса, т. е. три
15 классических

[0003] -опиоидный рецептор (MOP), каппа-опиоидный рецептор (KOP) и дельта-опиоидный рецептор (DOP), а также опиоидо-подобный рецептор (ORL-1), который был недавно обнаружен на основании его высокой гомологии с указанными классическими опиоидными рецепторами. После идентификации эндогенного лиганда
20 рецептора ORL-1, известного как ноцицептин/орфанин FQ, высокоосновного 17-аминокислотного пептида, выделенного из тканевых экстрактов в 1995 году, рецептор ORL-1 был переименован в «ноцицептиновый опиоидный рецептор пептида» и сокращен до "NOP рецептор".

25 [0004] Классические опиоидные рецепторы (MOP, KOP и DOP), а также NOP рецептор широко распространены/экспрессированы в организме человека, в том числе в головном мозге, спинном мозге, периферических сенсорных нейронах и кишечном тракте, при этом структура распределения отличается между различными классами рецепторов.

30 [0005] Ноцицептин действует на молекулярном и клеточном уровне очень точно так же, как опиоиды. Тем не менее, его фармакологические эффекты иногда отличаются от и даже противопоставляются препаратам опиоидов. Активация NOP рецептора превращается в сложную фармакологию модуляции боли, которая, в зависимости от

способа введения, модели боли и вовлеченных видов, приводит к либо проноцицептивной, либо антиноцицептивной активности. Кроме того, рецепторная система NOP регулируется в условиях хронической боли. Было обнаружено, что системное введение селективных агонистов NOP рецепторов оказывает мощную и эффективную анальгезию острой и воспалительной боли при отсутствии побочных эффектов на моделях нечеловекообразных приматов. Было продемонстрировано, что активация NOP рецепторов лишена подкрепляющих эффектов, но ингибирует опиоид-опосредованный результат у грызунов и нечеловекообразных приматов (Обзор: Schroeder et al, Br J Pharmacol 2014; 171 (16): 3777-3800, и ссылки в нем).

[0006] Помимо участия NOP рецептора в ноцицепции, результаты доклинических экспериментов показывают, что агонисты NOP рецептора могут быть полезны, в частности, при лечении нейropsychиатрических расстройств (Witkin et al, Pharmacology & Therapeutics, 141 (2014) 283-299; Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858). Примечательно, что DOP рецептор также участвует в модуляции не только боли, но и нейropsychиатрических расстройств (Mabrouk et al, 2014; Pradhan et al., 2011).

[0007] Сильные опиоиды, действующие на участок MOR рецептора, широко используются для лечения умеренной и тяжелой острой и хронической боли. Однако терапевтический диапазон сильных опиоидов ограничен серьезными побочными эффектами, такими как тошнота и рвота, запор, головокружение, сонливость, угнетение дыхания, физическая зависимость и злоупотребление. Кроме того, известно, что агонисты MOR рецептора показывают только сниженную эффективность в условиях хронической и невропатической боли.

[0008] Известно, что некоторые из вышеупомянутых побочных эффектов сильных опиоидов опосредованы активацией классических опиоидных рецепторов в центральной нервной системе. Кроме того, периферические опиоидные рецепторы при активации могут ингибировать передачу ноцицептивных сигналов, что показано в исследованиях, как в клинических, так и на животных (Gupta et al., 2001; Kalso et al., 2002; Stein et al., 2003; Zollner et al., 2008).

[0009] Таким образом, чтобы избежать ЦНС-опосредованных побочных эффектов после системного введения, один из подходов заключался в предоставлении периферически ограниченных лигандов опиоидных рецепторов, которые нелегко пересекают гематоэнцефалический барьер и, следовательно, плохо распространяются на центральную нервную систему (смотри для примера WO 2015/192039). Такие периферически действующие соединения могут сочетать эффективную анальгезию с ограниченными побочными эффектами.

[0010] Другой подход заключался в предоставлении соединений, которые взаимодействуют как с NOP рецептором, так и с MOR рецептором. Такие соединения, например, описаны в WO 2004/043967, WO 2012/013343 и WO 2009/118168.

[0011] Дополнительный подход заключался в том, чтобы предоставить анальгетики с несколькими опиоидными рецепторами, которые модулируют более одного подтипа опиоидных рецепторов, чтобы обеспечить аддитивную или синергическую анальгезию и/или уменьшенные побочные эффекты, такие как злоупотребление ответственностью или толерантность.

[0012] С одной стороны, было бы желательно обеспечить анальгетики, которые избирательно действуют на рецепторную систему NOP, но менее выражены в классической рецепторной системе опиоидов, особенно в рецепторной системе MOR, тогда как было бы желательно различать центральную нервную активность и периферическая нервная деятельность. С другой стороны, было бы желательно обеспечить анальгетики, действующие на рецепторную систему NOP, а также сбалансированную степень воздействия на рецепторную систему MOR, тогда как было бы желательно различать центральную нервную деятельность и периферическую нервную деятельность.

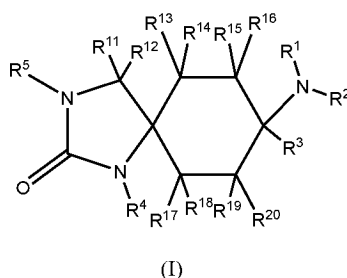
[0013] Существует потребность в медикаментах, которые эффективны при лечении боли и которые имеют преимущества по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники. Там, где это возможно, такие лекарственные средства должны содержать такую небольшую дозу активного ингредиента, что удовлетворительная болевая терапия может быть обеспечена без возникновения непереносимых побочных эффектов.

[0014] Целью настоящего изобретения является предоставление фармакологически активных соединений, предпочтительно анальгетиков, которые имеют преимущества по сравнению с предшествующим уровнем техники.

5

[0015] Эта цель была достигнута в соответствии с предметом патентных заявок.

[0016] Первый аспект изобретения относится к производным 8-амино-2-оксо-1,3-диаза-спиро-[4,5]-декана в соответствии с общей формулой (I)



10

где

R^1 и R^2 независимо друг от друга представляют собой

-H;

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

20 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через - C_1 - C_6 -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; или

25 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент насыщенную или ненасыщенную, незамещенную или замещенную одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент

при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный;

или

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

R^3 представляет собой

- $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 15 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 20 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 25 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или
- 30 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетерочленный арильный фрагмент при необходимости

связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

R^4 представляет собой

- 5 $-H$;
- $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный $-C_1-C_6$ -алкил при необходимости связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, или $-S(=O)_2-$;
- 10 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, или $-S(=O)_2-$;
- 15 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, или $-S(=O)_2-$;
- 20 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, или $-S(=O)_2-$; или
- 25 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 5-14-
- 30 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 5-14-

членный гетерочленный арильный фрагмент при необходимости связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, или $-S(=O)_2-$;

R^5 представляет собой

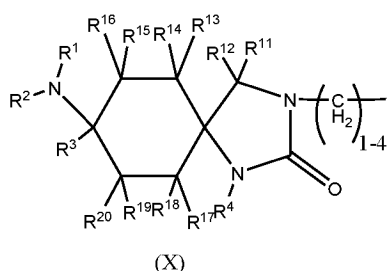
5 $-H$;

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

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

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

фрагмент общей формулы (X);



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

где "моно- или полизамещенный" представляет собой, что один или несколько атомов
25 водорода замещены независимо друг от друга заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $=O$, $-OR^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-OC(=O)OR^{21}$, $-$

$\text{OC(=O)NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{C(=O)R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{C(=O)OR}^{22}$, $-\text{NR}^{23}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{C(=O)NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{C(=O)R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{C(=O)-OR}^{22}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(=O)NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{S(=O)}_2\text{R}^{22}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{S(=O)R}^{21}$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{21}$, $-\text{S(=O)}_2\text{OR}^{21}$, и $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$;

где

5

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

-H;

10

$-\text{C}_1-\text{C}_6$ - алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, и -O-C₁-C₆-алкил;

15

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

20

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

25

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

30

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

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

или его физиологически приемлемую соль.

[0017] Предпочтительно арил включает, но не ограничивается ими, фенил и нафтил. Предпочтительно гетероарил включает, но не ограничивается ими, -1,2-бензодиоксол, -пирозинил, -пиридазинил, -пиридинил, -пиримидинил, -тиенил, -имидазолил, -бензимидазолил, -тиазолил, -1,3,4-тиадиазолил, -бензотиазолил, -оксазолил, -бензоксазолил, -пиразолил, -хинолинил, -изохинолинил, -хиназолинил, -индолил, -индолинил, -бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, -имидазо[1,2-а]пирозинил или -1H-пирроло[2,3-*b*]пиридинил. Предпочтительно, циклоалкил включает, но не ограничивается ими, -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил и -циклогексил. Предпочтительно, гетероциклоалкил включает, но не ограничивается ими, -азиридинил, -азетидинил, -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -сульфаморфолинил, -оксиридинил, -оксетанил, -тетрагидропиранил, и -пиранил.

[0018] Когда часть соединена через асимметричную группу, такую как -C(=O)O- или -C(=O)O-CH₂-, указанная асимметричная группа может быть расположена в любом направлении. Например, когда R⁴ соединен к центру структуры через -C(=O)O-, расположение может быть либо R⁴-C(=O)O-центр, либо центр-C(=O)O-R⁴.

[0019] В предпочтительных вариантах реализации соединения согласно данному изобретению, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , и R^{20} независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -OH, или -C₁-C₆-алкил; предпочтительно -H.

5 [0020] В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^1 представляет собой -H; и R^2 представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R^1 представляет собой -H и R^2 представляет собой -CH₃.

10

[0021] В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^1 представляет собой -CH₃; и R^2 представляет собой -C₁-C₆- алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R^1 представляет собой -CH₃ и R^2 представляет собой -CH₃.

15

[0022] В еще одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой -(CH₂)₃₋₆-. Предпочтительно, R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой -(CH₂)₃-.

20

[0023] Еще в одном предпочтительном варианте реализации изобретения,

- R^1 представляет собой -H или -CH₃; и

25 - R^2 представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через -CH₂-, незамещенный; предпочтительно -CH₂-циклоалкил, -CH₂-циклобутил или -CH₂-циклопентил; или R^2 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через -CH₂-, незамещенный;

30 предпочтительно -CH₂-оксетанил или -CH₂-тетрагидрофуранил.

[0024] В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ - алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-OCH_3$.

[0025] В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^3 представляет собой 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный. В предпочтительном варианте реализации изобретения, R^3 представляет собой – фенил незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно, R^3 представляет собой - фенил незамещенный, моно- или дизамещенный $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-OCH_2OCH_3$, предпочтительно $-F$. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения, R^3 представляет собой - бензил незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно, R^3 представляет собой - бензил незамещенный, моно- или дизамещенный $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-OCH_2OCH_3$, предпочтительно $-F$.

[0026] В еще одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^3 представляет собой 5-14- членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R^3 представляет собой - тиенил или -пиридирил, в каждом случае незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно, R^3 представляет собой - тиенил, -пиридирил, -имидазолил или бензимидазолил, в каждом случае незамещенный или монозамещенный $-F$, $-Cl$ или $-CH_3$.

[0027] В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^4 представляет собой $-H$.

[0028] В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ - алкил, линейный или разветвленный,

насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -OH, -O-C₁-C₄-алкил, -OCF₃, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -OC(=O)C₁-C₄-алкил, -C(=O)C₁-C₄-алкил, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкил, -C(=O)NHC₁-C₄-алкилен-CN, -C(=O)NHC₁-C₄-алкиленO-C₁-C₄-алкил, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂; -S(=O)C₁-C₄-алкил, и -S(=O)₂C₁-C₄-алкил; или -C(=O)NR²¹R²² где R²¹ и R²² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой -(CH₂)₃₋₆-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, или -(CH₂)₂-NR^B-(CH₂)₂-, где R^B представляет собой -H или -C₁-C₆-алкил; или -C(=O)NH-3-12-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный -F, -Cl, -Br, -I, -CN, или -OH; или -C(=O)NH-3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный -F, -Cl, -Br, -I, -CN, или -OH. Более предпочтительно, R⁴ представляет собой -C₁-C₆- алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный -O-C₁-C₄-алкил или -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂.

[0029] В еще одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R⁴ представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R⁴ представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-. Более предпочтительно, R⁴ представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкил, -O-C₁-C₄-алкил, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкил, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкил и -S(=O)₂C₁-C₄-алкил; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-.

[0030] В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^4 представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6-$ алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R^4 представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$. Более предпочтительно, R^4 представляет собой -оксетанил, -тетрагидрофуранил или -тетрагидропиранил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-C_1-C_4$ -алкил, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил; где указанный -оксетанил, -тетрагидрофуранил или -тетрагидропиранил соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

[0031] Еще в одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^4 представляет собой 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R^4 представляет собой -фенил, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный -фенил соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$. Более предпочтительно, R^4 представляет собой -фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-C_1-C_4$ -алкил, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил; где указанный -фенил соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

[0032] В еще одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^4 представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или

разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно, R^4 представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный - фенил соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$. Более предпочтительно, R^4 представляет собой -пиридинил, -пиримидинил, -пиразинил, или -пиразолинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-C_1-C_4$ -алкил, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил; где указанный -пиридинил, -пиримидинил, -пиразинил, или -пиразолинил соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

[0033] В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^5 представляет собой $-H$.

[0034] В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил. Предпочтительно, R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил или $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил.

[0035] Более предпочтительно,

(i) R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил или $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил; или

(ii) R^5 представляет собой $-C_3-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, монозамещенный $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, или $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$.

5 [0036] В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^5 представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-C_1-C_4$ -алкил, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-C_1-C_4$ -алкил-OH, -
 10 $O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)C_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_4$ -алкил, $N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-NHC(=O)-C_1C_4$ -алкил, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})C(=O)C_1-C_4$ -алкил, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен,
 15 линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

[0037] В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^5 представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя
 20 или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-C_1-C_4$ -алкил, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-C_1-C_4$ -алкил-OH, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)C_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_4$ -алкил, $N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-NHC(=O)-C_1C_4$ -алкил, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})C(=O)C_1-C_4$ -алкил, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен,
 25 линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный. Предпочтительно, R^5 представляет собой -оксетанил, -тетрагидрофуранил, -тетрагидропиранил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил или -тиоморфолинил,
 30 в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-C_1-C_4$ -алкил, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил; где указанный -оксетанил, -тетрагидрофуранил, -

тетрагидропиранил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил или -тиоморфолинил соединен через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[0038] В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению, R^5 представляет собой

-H;

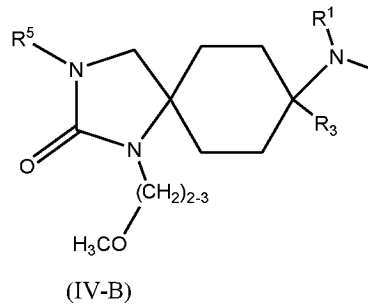
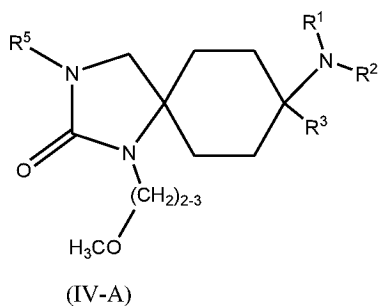
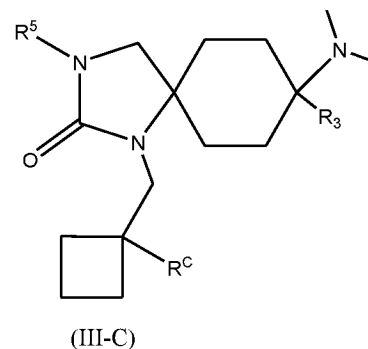
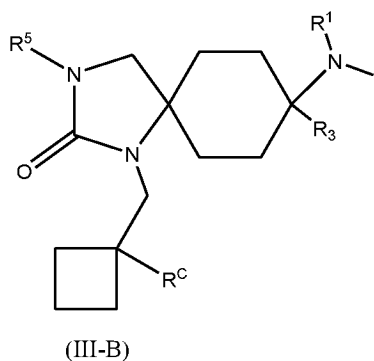
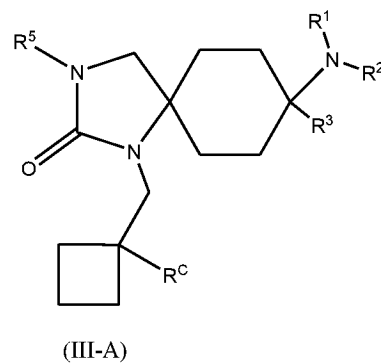
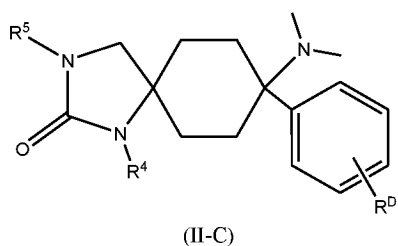
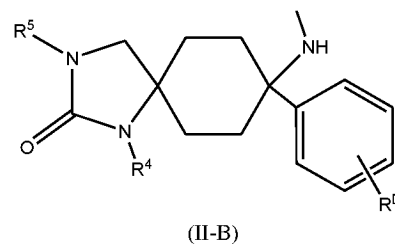
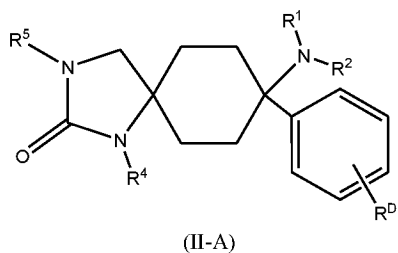
$-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$,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

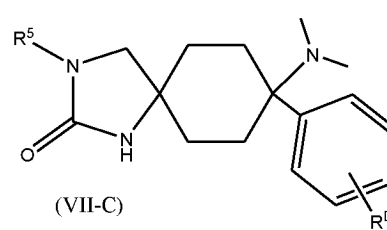
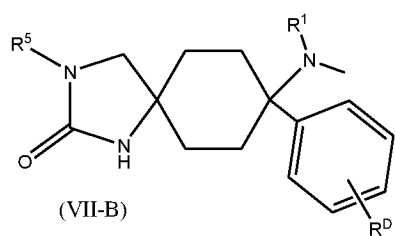
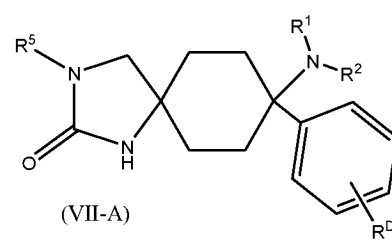
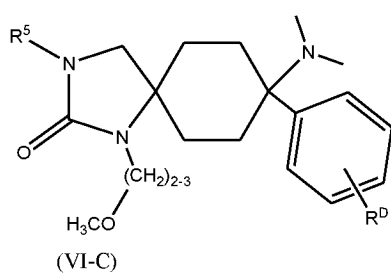
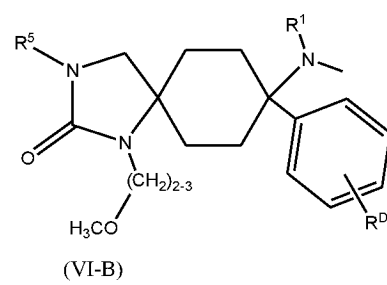
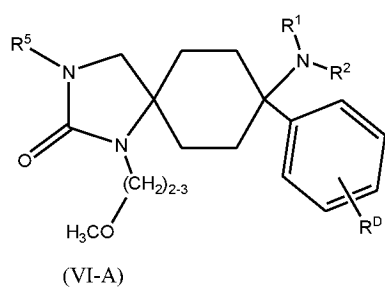
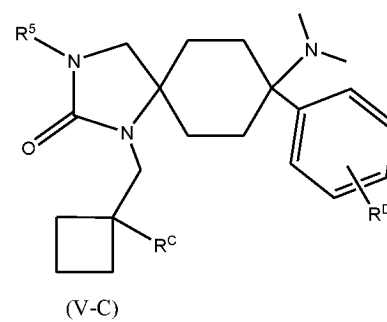
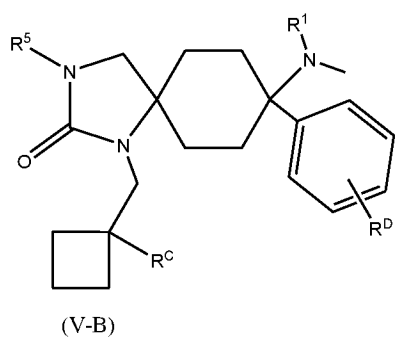
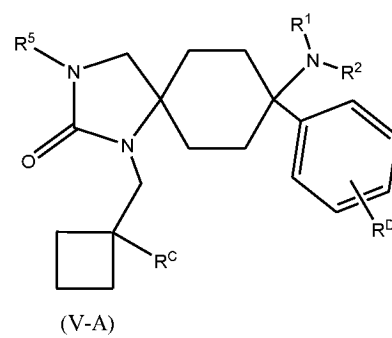
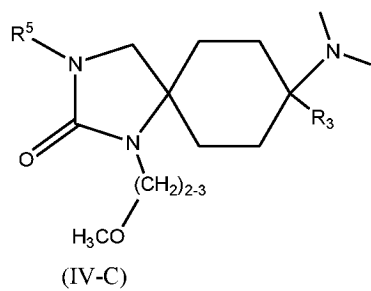
3-12-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил-OH, $-\text{NH}_2$,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

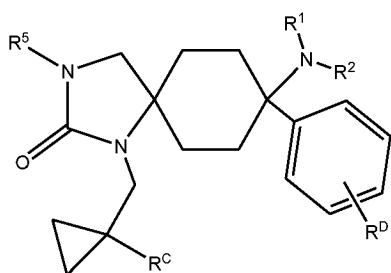
3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил-OH, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, -фенил, $-\text{C}(=\text{O})$ -фенил, $-\text{C}(=\text{O})$ -пиридил, -тиазолил, -*N*-метилдiazолил, -пиридил, -пиримидинил, и -

пиридазинил; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

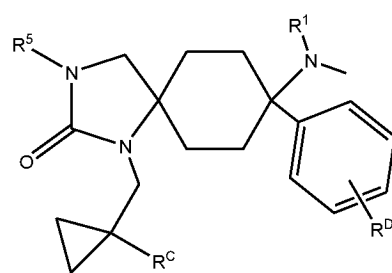
- 5 [0039] В предпочтительных вариантах реализации изобретения, соединение согласно данному изобретению имеет структуру в соответствии с любой из общих формул (II-A) - (VIII-C):



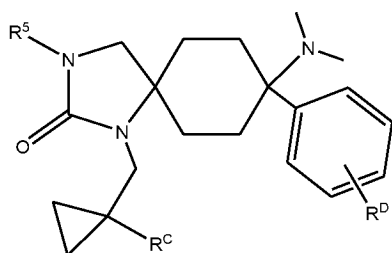




(VIII-A)



(VIII-B)



(VIII-C)

где в каждом случае

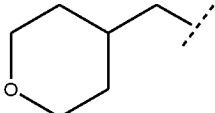
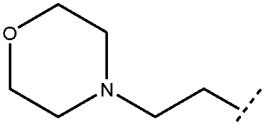
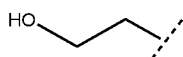
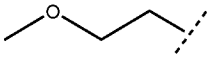
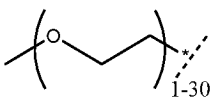
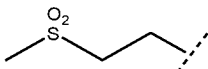
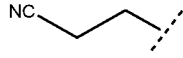
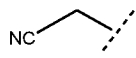
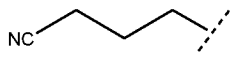
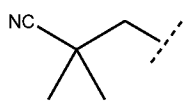
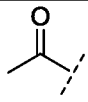
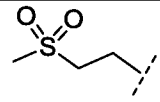
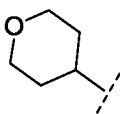
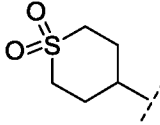
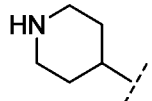
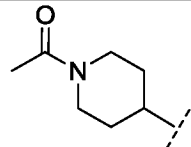
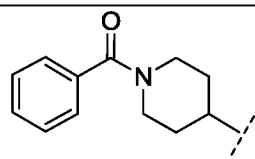
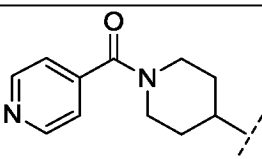
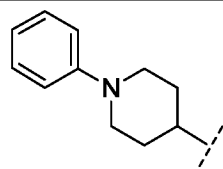
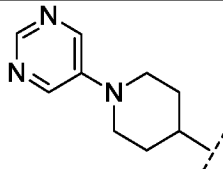
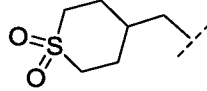
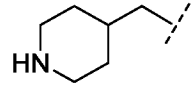
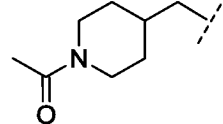
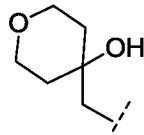
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , и R^5 определены выше,

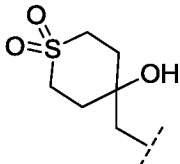
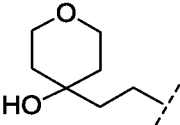
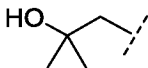
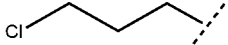
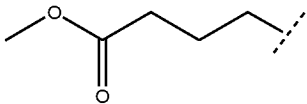
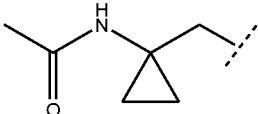
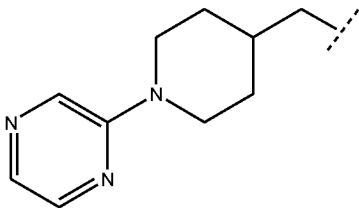
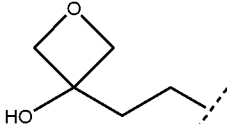
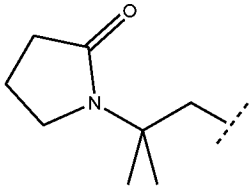
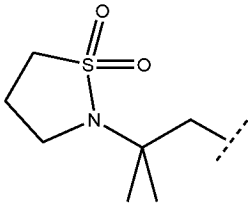
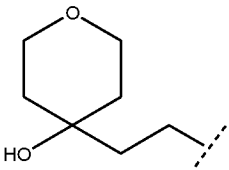
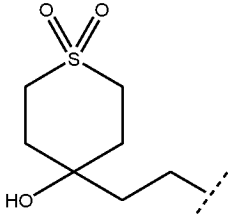
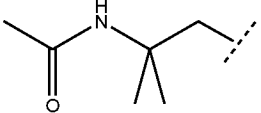
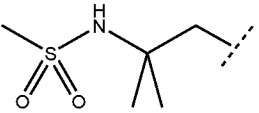
R^C представляет собой -H, -OH, -F, -CN или -C₁-C₄-алкил; предпочтительно -H или -OH;

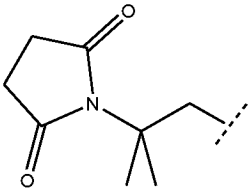
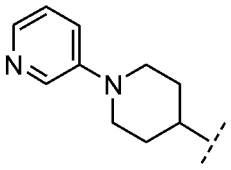
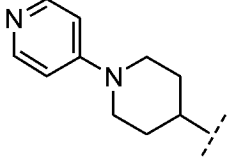
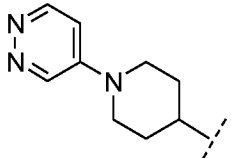
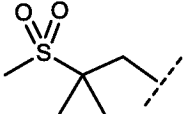
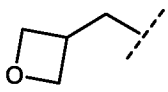
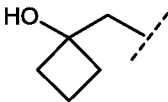
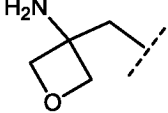
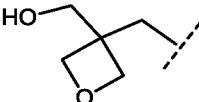
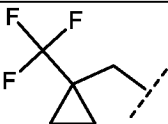
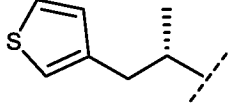
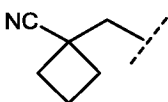
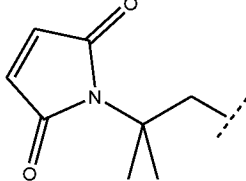
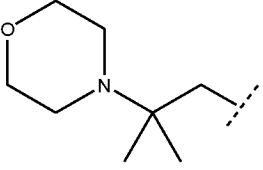
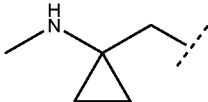
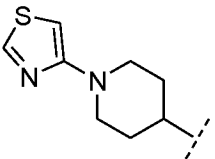
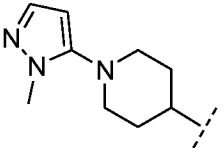
R^D представляет собой -H или -F;

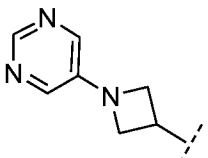
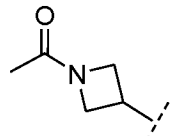
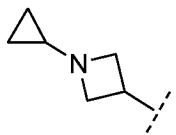
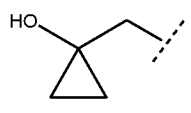
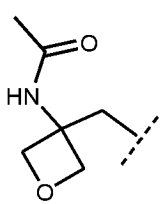
5 или его физиологически приемлемую соль.

[0040] Предпочтительно в соединениях согласно общей формуле (I) или любом из соединений в соответствии с общими формулами (II-A) - (VIII-C), R^5 выбран из группы, состоящей из:

 <chem>OS(=O)(=O)CC1CCOC1</chem>	 <chem>OC1CCOCC1</chem>
 <chem>CC(C)(C)CO</chem>	 <chem>CCCCl</chem>
 <chem>CCCCC(=O)OC</chem>	 <chem>[H]</chem>
 <chem>NCC1CC1</chem>	 <chem>CC(=O)NC1CC1</chem>
 <chem>CC1CCN(C1)c2ccc(cc2)CCN3CCCC3</chem>	 <chem>OC1CCOC1</chem>
 <chem>CC(C)(C)CN1CCCC1=O</chem>	 <chem>CC(C)(C)CN1CCCC1=S(=O)(=O)</chem>
 <chem>OC1CCOCC1</chem>	 <chem>OS(=O)(=O)CC1CCOC1</chem>
 <chem>CC(=O)NC(C)(C)C</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)NC(C)(C)C</chem>

[0041] В конкретном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению

5 R^1 представляет собой -H или -CH₃;

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

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

15 R^4 представляет собой

-H;

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

20

- 3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил соединен через -C₁-C₆-алкилен;
- 5 3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкил; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкил при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен-, незамещенный или замещенный =O;
- 10 6-14-членный арил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкил; где указанный 6-14-членный арил при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен- или -S(=O)₂-;
- 15 R⁵ представляет собой
- H;
- C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O,
- 20 -OH, -O-C₁-C₄-алкил, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)C₁-C₄-алкил, -C(=O)OC₁-C₄-алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкил, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкил, -S(=O)₂C₁-C₄-алкил, -NH₂, -NH-C₁-C₄-алкил, -N(C₁-C₄-алкил)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкил, -NH-S(=O)₂C₁-C₄-алкил; или
- 25 3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -C₁-C₄-алкил, -NH₂, -NH-C₁-C₄-алкил, -N(C₁-C₄-алкил)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкил, -NHS(=O)₂-C₁-C₄-алкил, -O-C₁-C₄-алкил, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкил, -C(=O)C₁-C₄-алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкил, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкил, -S(=O)₂C₁-C₄-алкил, -фенил, -C(=O)-фенил, -
- 30 C(=O)-пиридил, -пиридил, -пиримидинил, и -пиридазинил; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-

алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; и

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

5

[0042] В конкретном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению

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

10

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

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

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

R^4 представляет собой

25 -H;

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

30 3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и $-O-C_1-C_4$ -алкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен; Предпочтительно, R^4 представляет собой 3-6-членный

циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-; Более предпочтительно, R⁴ представляет собой -циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH, где указанный -циклобутил соединен через -CH₂-;

R⁵ представляет собой

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

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

оксетанил, -тетрагидрофуранил, -тетрагидропиранил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил или -тиоморфолинил соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$; и

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

5

[0043] Предпочтительные соединения согласно данному изобретению выбирают из группы, состоящей из:

SC_4001	ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-бутирамид
SC_4002	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-этокси)-этокси]-этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4003	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(2-метокси-этокси)-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4004	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-этокси)-этокси]-этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4005	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-этокси)-этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4006	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(2-метокси-этокси)-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4007	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метокси-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4008	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(2-метокси-этокси)-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4009	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4010	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-метиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4011	ЦИС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4012	ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-бутеронитрил
SC_4013	ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-N-метил-бутирамид
SC_4014	ЦИС-3-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил
SC_4017	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-этокси)-этокси]-этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4018	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-метил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4021	ЦИС-1-[(1-Гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4022	ЦИС-3-[1-[(1-Гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-пропионитрил
SC_4024	ЦИС-2-[1-[(1-Гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-ацетонитрил
SC_4025	ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-(тетрагидро-пиран-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4026	ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-морфолин-4-ил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4027	ЦИС-3-(3-Хлоро-пропил)-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4028	ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-масляной кислоты метиловый эфир

SC_4029	<i>ЦИС</i> -3-[8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-3-ил]-пропионитрил
SC_4030	<i>ЦИС</i> -2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-3-ил]-ацетонитрил
SC_4031	<i>ЦИС</i> -3-Ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4032	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4033	<i>ЦИС</i> -1-Ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4034	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4035	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-1-(оксетан-3-ил-метил)-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4036	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4037	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-8-фенил-1-(<i>n</i> -толилсульфонил)-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4038	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-3-[(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4039	<i>ЦИС</i> -1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-yl)-метил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4040	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-тетрагидро-пиран-4-ил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4041	<i>ЦИС</i> -1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4042	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-тетрагидро-пиран-4-ил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4043	<i>ЦИС</i> -1-[[8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-1-ил]-метил]-циклобутан-1-карбонитрил
SC_4044	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4045	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4046	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4047	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-3-(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4048	<i>ЦИС</i> -3-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4049	<i>ЦИС</i> -3-(1-Бензоил-пиперидин-4-ил)-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он
SC_4050	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-1,3-диазапиристо[4,5]декан-2-он

SC_4051	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4052	<i>ЦИС</i> -1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4053	<i>ЦИС</i> -3-[(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-метил]-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4054	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-пиперидин-4-ил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4055	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4056	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4057	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-фенил-пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4058	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4059	<i>ЦИС</i> -3-(1-Бензоил-пиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4060	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4061	<i>ЦИС</i> -3-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4062	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4063	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4064	<i>ЦИС</i> -3-[(1-Амино-циклопропил)-метил]-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4066	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1,3-бис(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4067	<i>ЦИС</i> -N-[1-[[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-метил]-дихлопропил]-ацетамид
SC_4068	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4069	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-8-фенил-3-[(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4070	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-8-фенил-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4071	<i>ЦИС</i> -1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(3-гидрокси-оксетан-3-ил)-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4072	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[2-метил-2-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4073	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо-[1,2]тиазолидин-2-ил)-2-метил-пропил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

SC_4074	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[2-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4075	<i>ЦИС</i> -1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4076	<i>ЦИС</i> -3-[(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-метил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4077	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-1-(2-оксо-2-пирролидин-1-ил-этил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4078	<i>ТРАНС</i> -8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4079	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[2-(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4080	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-8-фенил-3-(1-фенил-пиперидин-4-ил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4081	<i>ЦИС-N</i> -[2-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-ацетамид
SC_4082	<i>ЦИС-N</i> -[2-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-амид метансульфоновой кислоты
SC_4083	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[2-(3-гидрокси-оксетан-3-ил)-этил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4084	<i>ЦИС</i> -1-[2-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-пирролидин-2,5-дион
SC_4085	<i>ЦИС-N</i> -[2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-ацетамид
SC_4086	<i>ЦИС-N</i> -[2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-амид метансульфоновой кислоты
SC_4087	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридин-3-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4088	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4089	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридин-4-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4090	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[2-метил-2-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4091	<i>ЦИС</i> -1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонил-пропил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4092	<i>ТРАНС</i> -1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонил-пропил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4093	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо-[1,2]тиазолидин-2-ил)-2-метил-пропил]-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4094	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он
SC_4095	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он

SC_4096	<i>ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридазин-4-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4097	<i>ЦИС-2-[8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]-N,N-диметил-ацетамид</i>
SC_4098	<i>ТРАНС-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксид-циклобутил)-метил]-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4099	<i>ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4100	<i>ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(3-фторфенил)-8-(метиламино)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4101	<i>ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4102	<i>ЦИС-8-(Диметиламино)-8-(3-фторфенил)-3-((4-гидроксид-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4103	<i>ЦИС-8-(Диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4-гидроксидтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4104	<i>ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-3-((4-гидроксид-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4105	<i>ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(оксетан-3-илметил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4106	<i>ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-((S)-1-(тиофен-3-ил)пропан-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4107	<i>ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-бис((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4108	<i>ЦИС-8-(Диметиламино)-1,3-бис((1-фторциклопропил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4109	<i>ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4110	<i>ЦИС-3-((3-Аминооксетан-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он</i>
SC_4111	<i>ЦИС-1-((1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)метил)циклобутанкарбонитрил</i>
SC_4112	<i>ЦИС-3-(8-(Диметиламино)-1-((1-фторциклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил</i>
SC_5061	<i>ЦИС-3-[8-(Этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил</i>
SC_5062	<i>ЦИС-3-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионитрил</i>
SC_5063	<i>ЦИС-2,2-диметил-3-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-пропионитрил</i>
SC_5065	<i>ЦИС-3-[8-(Этил-метил-амино)-1-метил-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил</i>
SC_5068	<i>ЦИС-3-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионитрил</i>
SC_5075	<i>ЦИС-3-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил</i>
SC_5080	<i>ТРАНС-3-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-</i>

и их физиологически приемлемые соли.

[0044] В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, "-C₁-C₄-флкил", "-C₁-C₆-алкил" и любые другие алкильные остатки могут быть линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными. Линейный насыщенный алкил включает метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил и *n*-гексил. Примеры разветвленного насыщенного алкила включают, но не ограничиваются ими, *изо*-пропил, *втор*-бутил, и *трет*-бутил. Примеры линейного ненасыщенного алкила включают, но не ограничиваются ими, винил, пропенил, аллил и пропаргил.

[0045] В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, "-C₁-C₄-алкил», "-C₁-C₆-алкил» и любые другие алкильные остатки могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Примеры замещенного алкила включают, но не ограничиваются ими, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -C(CH₃)₂C(=O)NH₂, -CH₂C(CH₃)₂C(=O)NH₂, и -CH₂CH₂C(=O)N(CH₃)₂.

[0046] В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен-", "-C₁-C₄-алкилен" и любой другой алкиленовый остаток может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры насыщенного алкилена включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂CH(CH₃)-, C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, и -C(CH₃)₂CH₂CH₂-. Примеры ненасыщенного алкилена включают, но не ограничиваются ими, -CH=CH-, -C≡C-, -C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH-CH=CH-, и -CH=CH-C≡C-.

[0047] В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен-", "-C₁-C₄-алкилен" и любой другой алкиленовый остаток может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенного -C₁-C₆-алкилен- включают, но не ограничиваются ими, -CHF-, -CF₂-, -CHOH- и -C(=O)-.

[0048] В соответствии с данным изобретением, фрагменты могут быть связаны через -C₁-C₆-алкилен-, то есть фрагменты не могут быть непосредственно связаны с основной структурой соединения в соответствии с общей формулой (I), но могут быть связаны с центром структуры соединения общей формулы (I) или его периферии через -C₁-C₆-алкиленовый линкер.

[0049] В соответствии с данным изобретением, "3-12-членный циклоалкильный фрагмент" представляет собой неароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов углерода, но не гетероатомы в кольце. Примеры предпочтительных насыщенных 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, гидриндан и декалин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклопентенадиен, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, и 1,4-циклогексадиен. 3-12-Членный циклоалкильный фрагмент, который связан с соединением в соответствии с данным изобретением, по своей периферии может быть при необходимости конденсирован с 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В этих условиях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают от 3 до 12 кольцевых атомов 3-12-членного циклоалкильного фрагмента. Примеры 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными гетероциклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, октагидро-1*H*-индол, декагидрохинолин, декагидроизохинолин, октагидро-2*H*-бензо[*b*][1,4] оксазин, и декагидрохиноксиллин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный циклоалкильный фрагмент. Примеры 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, конденсированных с 6-14-членными арильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 2,3-дигидро-1*H*-инден и тетралин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный циклоалкильный фрагмент. Примеры 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, конденсированных с 5-14-членными гетероарильными

фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин и 5,6,7,8-тетрагидрохиназолин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный циклоалкильный фрагмент.

5 [0050] В соответствии с данным изобретением, 3-12-членный циклоалкильный фрагмент может при необходимости быть связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 3-12-членный циклоалкильный не может быть непосредственно связан с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть связан с ним через -C₁-C₆-алкиленовый линкер. Примеры включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-
10 циклопропил, -CH₂-циклобутил, -CH₂-циклопентил, -CH₂-циклогексил, -CH₂CH₂-циклопропил, -CH₂CH₂-циклобутил, -CH₂CH₂-циклопентил и -CH₂CH₂-циклогексил.

[0051] В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, 3-12-членный циклоалкильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или
15 полизамещенным. Примеры замещенных 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-1-гидрокси-циклобутил.

[0052] В соответствии с данным изобретением, "3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент" представляет собой неароматический, моноциклический, бициклический
20 или трициклический фрагмент, включающий в себя от 3 до 12 кольцевых атома, где каждый цикл содержит независимо друг от друга 1, 2, 3, 4 или более гетероатомы независимо друг от друга, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, тогда как сера может быть окислена (S(=O)) или (S(=O)₂), тогда как остальные атомы кольца являются атомами углерода, и тогда как бициклические или трициклические
25 системы могут иметь общий гетероатом(ы). Примеры предпочтительных насыщенных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов, в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, азиридин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, пиперидин, пиперазин, триазолидин, тетразолидин, оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиран, тиетан,
30 тетрагидротиофен, диазипан, оксазолидин, изооксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиadiaзолидин, морфолин, тиоморфолин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов, в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, оксазолин, пиразолин, имидаолин, изоксазолин, тиазолин, изотиазолин, и дигидропиран. 3-12-Членный

гетероциклоалкильный фрагмент, который связан с соединением в соответствии с данным изобретением по своей периферии может при необходимости быть конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В этих условиях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают от 3 до 12 кольцевых атомов 3-12-членного циклоалкильного фрагментов. Примеры 3-12-членный гетероциклоалкил фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, октагидро-1*H*-индол, декагидрохиолин, декагидроизохиолин, октагидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин, и декагидрохиноксин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент. Примеры 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов, конденсированных с 6-14-членным арильным фрагментом, включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, который соединен через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент. Пример 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента, конденсированного с 5-14-членными гетероарильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин, который соединен через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент.

[0053] В соответствии с данным изобретением, 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент может при необходимости быть связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент не может быть непосредственно связан с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть связан с ним через -C₁-C₆-алкиленовый линкер. Указанный линкер может быть связан с атомом углеродного кольца или с гетероциклическим атомом 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-оксетан, -CH₂-пирролидин, -CH₂-пиперидин, -CH₂-морфолин, -CH₂CH₂-оксетан, -CH₂CH₂-пирролидин, -CH₂CH₂-пиперидин, и -CH₂CH₂-морфолин.

[0054] В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенных 3-12-членных гетероциклоалкильных

фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, 2-карбоксамидо-*H*-пирролидинил-, 3,4-дигидрокси-*H*-пирролидинил, 3-гидрокси-*H*-пиримидинил, 3,4-дигидрокси-*H*-пиримидинил, 3-оксо-*H*-пиперазинил, -тетрагидро-2*H*-тиопиранил диоксид и тиоморфолинил диоксид.

5

[0055] В соответствии с данным изобретением, "6-14-членный арильный фрагмент" представляет собой ароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 6 до 14 кольцевых атома углерода, но не гетероатомы в кольце. Примеры предпочтительных 6-14-членных арильных

10 фрагментов, в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, бензол, нафталин, антрацен, и фенантрен. 6-14-Членный арильный фрагмент, который связан с соединением в соответствии с данным изобретением, по своей периферии может при необходимости быть конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно-

15 или полизамещенным; и/или с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В этих условиях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают от 6 до 14 кольцевых атомов углерода 6-14-членных гетероциклоалкильных

20 фрагментов. Примеры 6-14-членных арильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 2,3-дигидро-1*H*-инден и тетралин, которые в каждом случае связаны через 6-14-членный арильный фрагмент. Пример 6-14-членного арильного фрагмента, конденсированного с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, включает, но не ограничивается им,

25 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, который соединен через 6-14-членный арильный фрагмент. Примеры 6-14-членных арильных фрагментов, конденсированных с 5-14-членными гетероарильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, хиолин, изохиолин, феназин и феноксацин, которые в каждом случае связаны через 6-14-членный арильный фрагмент.

30

[0056] В соответствии с данным изобретением, 6-14-членный арильный фрагмент может при необходимости быть связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 6-14-членный арильный фрагмент не может быть непосредственно связан с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть связан с ним через -C₁-C₆-

алкиленовый линкер. Указанный линкер может быть связан с углеродным атомом кольца или с гетероатомом кольца 6-14-членного арильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$.

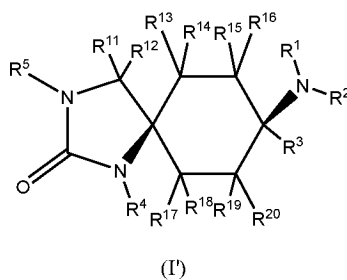
- 5 [0057] В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, 6-14-членный арильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенных 6-14-членных арильных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 2-метоксифенил и 3-метоксифенил.
- 10 [0058] В соответствии с данным изобретением, "5-14-членный гетероарильный фрагмент" представляет собой ароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 6 до 14 кольцевых атомов, причем каждый цикл содержит независимо друг от друга 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов независимо друг от друга, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, тогда как
- 15 остальные атомы кольца представляют собой атомами углерода, и тогда как бициклическая или трициклическая системы могут иметь общий гетероатом(ы). Примеры предпочтительных 5-14-членных гетероарильных фрагментов, в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, пиррол, пиразол, имидазол, триазол, тетразол, фуран, тιοфен, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол,
- 20 пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, индолицин, 9*H*-хинолицин, 1,8-нафтиридин, пурин, имидазо[1,2-*a*]пиразин, и птеридин. 5-14-Членный гетероарильный фрагмент, который связан с соединением в соответствии с данным изобретением, по своей периферии может при необходимости быть конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно-
- 25 или полизамещенным; и/или с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В этих условиях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают от 6 до 14 кольцевых атомов углерода 6-14-членных гетероциклоалкильных фрагментов.
- 30 Примеры 5-14-членных гетероарильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин и 5,6,7,8-тетрагидрохиназолин, которые в каждом случае связаны через 5-14-членный гетероарильный фрагмент. Примеры 5-14-членного гетероарильного фрагмента, конденсированного с 3-12-членным

гетероциклоалкильным фрагментом, включает, но не ограничивается им, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин, который соединен через 5-14-членный гетероарильный фрагмент. Примеры 5-14-членных гетероарильных фрагментов, конденсированных с 6-14-членными арильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, хиолин, изохиолин, феназин и феноксацин, которые в каждом случае связаны через 5-14-членный гетероарильный фрагмент.

[0059] В соответствии с данным изобретением, 5-14-членный гетероарильный фрагмент может при необходимости быть связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 5-14-членный гетероарильный фрагмент не может быть непосредственно связан с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть связан с ним через -C₁-C₆-алкиленовый линкер. Указанный линкер может быть связан с углеродным атомом кольца или с гетероатомом кольца 5-14-членного гетероарильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-оксазол, -CH₂-изооксазол, -CH₂-имидазол, -CH₂-пиридин, -CH₂-пиримидин, -CH₂-пиридазин, -CH₂CH₂-оксазол, -CH₂CH₂-изооксазол, -CH₂CH₂-имидазол, -CH₂CH₂-пиридин, -CH₂CH₂-пиримидин, и -CH₂CH₂-пиридазин.

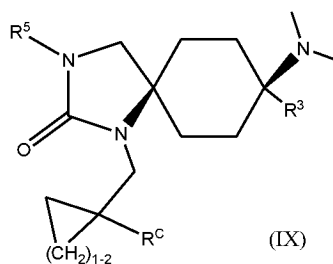
[0060] В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, 5-14-членный гетероарильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры 5-14-членных гетероарильных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, 2-метокси-4-пиридинил, 2-метокси-5-пиридинил, 3-метокси-4-пиридинил, 3-метокси-6-пиридинил, 4-метокси-2-пиридинил, 2-метилсульфонил-5-пиридинил, 3-метилсульфонил-6-пиридинил, 3-метокси-6-пиридазинил, 2-нитро-5-пиримидинил, 4-гидрокси-2-пиримидинил, 4-метокси-пиримидинил, и 2-метокси-6-пиразинил.

[0061] Предпочтительно, соединения в соответствии с данным изобретением имеют структуру в соответствии с общей формулой (I')



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

- 5 [0062] В одном предпочтительном варианте реализации изобретения, избыток цис-изомера составляет по меньшей мере 50% de, более предпочтительно по меньшей мере 75% de, еще более предпочтительно по меньшей мере 90% de, более предпочтительно по меньшей мере 95% de и в частности по меньшей мере 99% de.
- 10 [0063] Предпочтительно, соединения в соответствии с данным изобретением имеют структуру в соответствии с общей формулой (IX)



где

- 15 R^C представляет собой -H или -OH;

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

R^5 представляет собой

- 20 C_1 - C_6 -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный -OH, -CN, -NH₂, -NHC(=O) C_1 - C_4 -алкил, -NHS(=O)₂- C_1 - C_4 -алкил, или -S(=O)₂- C_1 - C_4 -алкил; или

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

5 или его физиологически приемлемую соль.

[0064] Предпочтительно, 3-6-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

10 [0065] В предпочтительном варианте реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением находятся в форме свободных оснований.

15 [0066] В другом предпочтительном варианте реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением находятся в форме физиологически приемлемых солей.

20 [0067] Для целей описания "соль" следует понимать как любую форму соединения, в котором он принимает ионную форму или заряжен и соединен с противоионом (катион или анион) или находится в растворе. Этот термин также следует понимать как значимые комплексы соединения с другими молекулами и ионами, в частности комплексы, которые связаны посредством ионных взаимодействий. Предпочтительные соли являются физиологически приемлемыми, в частности физиологически приемлемыми солями с анионами или кислотами или также солью, образованной с физиологически приемлемой кислотой.

25 [0068] Физиологически приемлемыми солями с анионами или кислотами являются соли конкретного рассматриваемого соединения с неорганическими или органическими кислотами, которые являются физиологически приемлемыми, в частности, когда они используются у людей и/или млекопитающих. Примеры физиологически приемлемых солей конкретных кислот включают, но не ограничиваются ими, соли соляной кислоты, 30 серной кислоты и уксусной кислоты.

[0069] Данное изобретение также включает изотопные изомеры соединения в соответствии с данным изобретением, в котором по меньшей мере один атом

соединения заменен изотопом соответствующего атома, который отличается от естественно преобладающего изотопа, а также любых смесей изотопных изомеров такого соединения. Предпочтительными изотопами являются ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C и ^{14}C .

5

10

15

[0070] Некоторые соединения в соответствии с данным изобретением полезны для модуляции фармакодинамического ответа от одного или нескольких опиоидных рецепторов (мю, дельта, каппа, NOP/ORL-1) либо по центру, либо по периферии, либо оба. Фармакодинамический ответ может быть отнесен к соединению либо стимулирующему (агонизирующему), либо ингибирующему (антагонизирующему) один или несколько рецепторов. Некоторые соединения в соответствии с данным изобретением могут антагонизировать один опиоидный рецептор, а также агонизировать один или несколько других рецепторов. Соединения в соответствии с данным изобретением, обладающие агонистической активностью, могут быть либо полными агонистами, либо частичными агонистами.

20

[0071] Используемые в данном документе соединения, которые связываются с рецепторами и имитируют регуляторные эффекты эндогенных лигандов, определяются как "агонисты". Соединения, которые связываются с рецептором, но не производят регуляторного эффекта, а скорее блокируют связывание лигандов с рецептором, определяются как "антагонисты".

25

[0072] В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением являются агонистами мю опиоидного (MOP) и/или каппа опиоидного (KOP) и/или дельта опиоидного (DOP) и/или ноцицептин опиоидного (NOP/ORL-1) рецепторов.

30

[0073] Соединения в соответствии с данным изобретением эффективно связываются с MOP и/или KOP и/или DOP и/или NOP рецепторами.

[0074] Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть модуляторами MOP и/или KOP и/или DOP и/или NOP рецепторов, и поэтому соединения в соответствии с данным изобретением могут быть использованы/введены для лечения, улучшения или предотвращения боли.

[0075] В некоторых варианта реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением являются агонистами одного или более опиоидных рецепторов. В некоторых варианта реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением являются агонистами MOR и/или KOR и/или DOR и/или NOP рецепторов.

[0076] В некоторых варианта реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением являются антагонистами одного или более опиоидных рецепторов. В некоторых варианта реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением являются антагонистами MOR и/или KOR и/или DOR и/или NOP рецепторов.

[0077] В некоторых варианта реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением имеют, (i) агонистическую активность в NOP рецепторе; и (ii) агонистическую активность в одном или более MOR, KOR, и DOR рецепторах.

[0078] В некоторых варианта реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением имеют, (i) агонистическую активность в NOP рецепторе; и (ii) антагонистическую активность в одном или более MOR, KOR, и DOR рецепторах.

[0079] В некоторых варианта реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением имеют, (i) антагонистическую активность в NOP рецепторе; и (ii) агонистическую активность в одном или более MOR, KOR, и DOR рецепторах.

[0080] В некоторых варианта реализации изобретения, соединения в соответствии с данным изобретением имеют, (i) антагонистическую активность в NOP рецепторе; и (ii) агонистическую активность в одном или более MOR, KOR, и DOR рецепторах.

[0081] В некоторых вариантах реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением обладают избирательной агонистической активностью в NOP рецепторе. В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением

- обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но никакой значительной активности в MOR рецепторе;
 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но никакой значительной активности в KOR рецепторе;
 - 5 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но никакой значительной активности в DOR рецепторе;
 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значительной активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в KOR рецепторе;
 - 10 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значимой активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOR рецепторе; или
 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значимой активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в KOR
 - 15 рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOR рецепторе.
- [0082] В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением обладают сбалансированной агонистической активностью в NOP
- 20 рецепторе, а также MOR рецепторе. В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением
- обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в MOR рецепторе;
 - 25 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в MOR рецепторе, а также агонистической активностью в KOR рецепторе;
 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в MOR рецепторе, а также агонистической
 - 30 активностью в DOR рецепторе;

- могут быть расценены как полные опиоидные агонисты, то есть обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в MOR рецепторе, а также агонистической активностью в KOR рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе;

5 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в MOR рецепторе, но никакой значительной активности в KOR рецепторе;

10 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в MOR рецепторе, но никакой значительной активности в DOR рецепторе; или

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

15 [0083] В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением обладают сбалансированной агонистической активностью в NOP рецепторе, а также KOR рецепторе. В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением

20 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в KOR рецепторе;

25 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в KOR рецепторе, а также агонистической активностью в MOR рецепторе;

- обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в KOR рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе;

30 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в KOR рецепторе, но никакой значительной активности в MOR рецепторе;

- обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в KOP рецепторе, но никакой значительной активности в DOP рецепторе; или

5 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в KOP рецепторе, но не имеют значимой активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOP рецепторе.

10 [0084] В некоторых вариантах реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением обладают сбалансированной агонистической активностью в NOP рецепторе, а также DOP рецепторе. В некоторых вариантах реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением

15 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOP рецепторе;

- обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOP рецепторе, но никакой значительной активности в MOR рецепторе;

20 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOP рецепторе, но никакой значительной активности в KOP рецепторе; или

- обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOP рецепторе, но не имеют значимой активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в KOP рецепторе.

25 [0085] В некоторых вариантах реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением обладают избирательной агонистической активностью в KOP рецепторе. В некоторых вариантах реализации изобретения, предпочтительно по отношению к

30 рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением

- обладают агонистической активностью в КОР рецепторе, но никакой значительной активности в МОР рецепторе;
 - обладают агонистической активностью в КОР рецепторе, но никакой значительной активности в NOP рецепторе;
 - 5 - обладают агонистической активностью в КОР рецепторе, но никакой значительной активности в DOP рецепторе;
 - обладают агонистической активностью в КОР рецепторе, но не обладают значительной активностью в МОР рецепторе, а также не имеют значимой активности в NOP рецепторе;
 - 10 - обладают агонистической активностью в КОР рецепторе, но не имеют значимой активности в МОР рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOP рецепторе; или
 - обладают агонистической активностью в КОР рецепторе, но не обладают значительной активностью в МОР рецепторе, а также не имеют значимой
 - 15 активности в NOP рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOP рецепторе.
- [0086] В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным
- 20 изобретением обладают агонистической активностью в МОР рецепторе, агонистической активностью в КОР рецепторе и антагонистической активностью в DOP рецепторе. В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением
- 25 - обладают агонистической активностью в МОР рецепторе, а также агонистической активностью в КОР рецепторе, а также антагонистической активностью в DOP рецепторе;
- обладают агонистической активностью в МОР рецепторе, а также агонистической активностью в КОР рецепторе, а также антагонистической
- 30 активностью в DOP рецепторе, а также агонистической активностью в NOP рецепторе;

- обладают агонистической активностью в МОР рецепторе, а также агонистической активностью в КОР рецепторе, а также антагонистической активностью в DOP рецепторе, а также антагонистической активностью в NOP рецепторе; или

5 - обладают агонистической активностью в МОР рецепторе, а также агонистической активностью в КОР рецепторе, а также антагонистической активностью в DOP рецепторе, никакой значительной активности в NOP рецепторе.

10 [0087] В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам центральной нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением обладают избирательной агонистической активностью в NOP рецепторе. В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам центральной нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением

15 - обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но никакой значительной активности в МОР рецепторе;

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

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

- обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значительной активности в МОР рецепторе, а также не имеют значимой активности в КОР рецепторе;

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

- обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значимой активности в МОР рецепторе, а также не имеют значимой активности в КОР рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOP рецепторе.

30 [0088] В некоторых варианта реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам центральной нервной системы, соединения в соответствии с данным

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

- 5
 - обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, но значительная активность в MOR рецепторе;
 - имеют антагонистическую активность в NOP рецепторе, но никакой значительной активности в KOR рецепторе;
 - обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, но никакой
 - 10
 - значительной активности в DOR рецепторе;
 - обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, но не обладают значительной активностью в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в KOR рецепторе;
 - обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют
 - 15
 - значимой активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOR рецепторе; или
 - обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значительной активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в KOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOR рецепторе.
 - 20
- [0089] В некоторых вариантах реализации изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам центральной нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе. В некоторых вариантах реализации
- 25
 - изобретения, предпочтительно по отношению к рецепторам центральной нервной системы, соединения в соответствии с данным изобретением
 - обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе;
 - обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, а также
 - 30
 - агонистической активностью в DOR рецепторе, но значительная активность в MOR рецепторе;

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

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

10 [0090] Для целей спецификации «незначительная активность» представляет собой, что активность (агонист/антагонист) данного соединения в этом рецепторе ниже в 1000 или более раз по сравнению с его активностью (агонист/антагонист) в одном или нескольких других опиоидных рецепторах.

15 [0091] Следующий аспект данного изобретения относится к соединениям в соответствии с данным изобретением в качестве лекарственных средств.

20 [0092] Еще один аспект изобретения относится к соединениям, в соответствии с данным изобретением, для использования при лечении боли. Еще один аспект данного изобретения относится к способу лечения боли, включающему введение болеутоляющего количества соединения в соответствии с данным изобретением субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку. Боль представляет собой предпочтительно острую или хроническую. Боль представляет собой предпочтительно ноцицептивную или нейропатическую.

25 [0093] Еще один аспект данного изобретения относится к соединениям, в соответствии с данным изобретением, для использования при лечении нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных расстройств, нейропсихиатрических расстройств и злоупотребления/зависимости веществами. Еще один аспект изобретения относится к способу лечения любого из вышеупомянутых расстройств, заболеваний или состояний, включающих введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с данным изобретением субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку.

30

[0094] Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтической композиции, которая содержит физиологически приемлемый носитель и по меньшей мере одно соединение в соответствии с данным изобретением.

5 [0095] Предпочтительно, композиция в соответствии с данным изобретением является твердой, жидкой или пастообразной; и/или содержит соединение в соответствии с данным изобретением в количестве от 0,001 до 99 мас. %, предпочтительно от 1,0 до 70 мас. %, в расчете на общий вес композиции.

10 [0096] Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может при необходимости содержать подходящие добавки и / или вспомогательные вещества и / или при необходимости дополнительные активные ингредиенты.

15 [0097] Примеры подходящих физиологически приемлемых носителей, добавок и/или вспомогательных веществ представляют собой наполнители, растворители, разбавители, красители и/или связующие вещества. Эти вещества известны специалисту в данной области техники (смотри Н. Р. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik и angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf).

20 [0098] Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит соединение в соответствии с данным изобретением в количестве предпочтительно от 0,001 до 99 мас. %, более предпочтительно от 0,1 до 90 мас. %, еще более предпочтительно от 0,5 до 80 мас. %, наиболее предпочтительно от 1,0 до 70 мас. % и в частности от 2,5 до 60 мас. %, основываясь на общую массу фармацевтической
25 композиции.

[0099] Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением представляет собой предпочтительно для системного, местного или локального введения, предпочтительно для перорального введения.

30 [0100] Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, которая содержит фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением.

[0101] В одном предпочтительном варианте реализации изобретения фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с данным изобретением производится для введения дважды в день, для введения один раз в день или для введения менее часто, чем один раз в день. Введение предпочтительно является системным, в частности оральным.

[0102] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с данным изобретением может быть введена, например, в виде жидкой лекарственной формы в виде растворов для инъекций, капель или соков или в виде полутвердой лекарственной формы в виде гранул, таблеток, гранул, патчей, капсул, пластырей/спреев на пластыри или аэрозолей. Выбор вспомогательных веществ и т. д. и их количества, которые должны использоваться, зависят от того, следует ли вводить орально, перорально, парентерально, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутривенно, интраназально, буккально, ректально или локально, например, на кожу, слизистую оболочку или в глаза.

[0103] Фармацевтические лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, гранул, капель, соков и сиропов подходят для перорального введения, растворы, суспензии, легко восстанавливаемые сухие препараты, а также спреи подходят для парентерального, местного и ингаляционного введения. Соединения в соответствии с данным изобретением в твердой, в растворенной форме или в пластыре, при необходимости с добавлением агентов, способствующих проникновению через кожу, являются подходящими препаратами для подкожного введения.

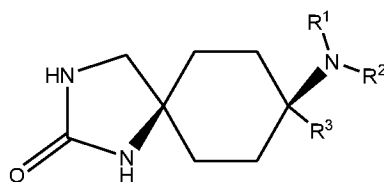
[0104] Количество соединений в соответствии с данным изобретением, которое вводится пациенту, изменяется в зависимости от веса пациента, от типа введения, от показания и от тяжести заболевания. Обычно от 0,00005 мг/кг до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,001 мг/кг до 10 мг/кг, вводят по меньшей мере одно соединение в соответствии с данным изобретением.

[0105] Другой аспект данного изобретения относится к способу получения соединений в соответствии с данным изобретением. Подходящие способы синтеза соединений в соответствии с данным изобретением в принципе известны специалисту в данной области техники.

[0106] Предпочтительные пути синтеза описаны ниже:

5 [0107] Соединения в соответствии с данным изобретением может быть получены через различные пути синтеза. В зависимости от пути синтеза готовят различные промежуточные продукты, а затем дополнительно подвергают реакции.

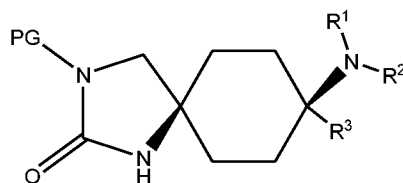
10 [0108] В предпочтительном варианте реализации изобретения, синтез соединений в соответствии с данным изобретением протекает по пути синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIa):



(IIIa)

где R^1 , R^2 и R^3 определены выше.

15 [0109] В другом предпочтительном варианте реализации изобретения, синтез соединений в соответствии с данным изобретением протекает по пути синтеза, который включает получение промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIb):

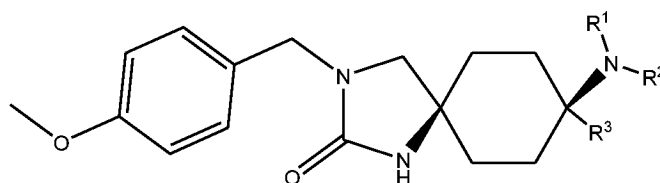


(IIIb)

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

[0110] Предпочтительно защитная группа представляет собой *n*-метоксибензил. Поэтому в другом предпочтительном варианте реализации изобретения, синтез

соединений в соответствии с данным изобретением протекает по пути синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIc):



(IIIc)

5 где R^1 , R^2 и R^3 определены выше.

[0111] Как уже указывалось, в общей формуле (IIIc) *n*-метоксибензильная часть представляет собой защитную группу, которая может быть расщеплена в ходе пути синтеза.

10

[0112] В еще одном предпочтительном варианте реализации изобретения синтез соединений в соответствии с данным изобретением протекает по пути синтеза, который включает получение

15

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

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

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

20

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

[0113] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны истолковываться как ограничивающие его область применения.

25

[0114] **ПРИМЕРЫ**

[0115] „комн. темп.“ представляет собой комнатную температуру (23 ± 7 °C), „М“ представляет собой показатели концентрации в моль/л, „водн.“ представляет собой водный, „насщ.“ представляет собой насыщенный, „раст.“ представляет собой раствор, "конц." представляет собой концентрированный.

[0116] Дополнительные сокращения:

насыщенный солевой раствор насыщенный водный раствор хлорида натрия

10	СС	колоночная хроматография
	сНех	циклогексан
	ДХМ	дихлорметан
	DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
	ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
15	Et	этил
	эфир	диэтиловый эфир
	EE	этилацетат
	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этанол
20	ч	час(ы)
	H ₂ O	вода
	HATU	<i>O</i> -(7-аза-бензотиазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуронийгексафторфосфат
	LDA	литий-диизопропиламид
	Me	метил
25	m/z	соотношение массы к заряду
	MeOH	метанол
	MeCN	ацетонитрил
	мин	минуты
	MS	масс-спектрометрия
30	NBS	<i>N</i> -бром-сукцинимид
	NEt ₃	триэтиламин
	PE	петролейный эфир (60-80°C)
	RM	реакционная смесь
	комн. темп.	комнатная температура

ТЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
tBME	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
об./об.	объем к объему
5 w/w	вес к весу

[0117] Выходы полученных соединений не были оптимизированы. Все температуры не исправлены.

10 [0118] Все исходные материалы, которые явно не описаны, были либо коммерчески доступными (детали поставщиков, такие как, например, Acros, Aldrich, Bachem, Butt park, Enamine, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, и т.д. можно найти в доступной базе данных Symyx® от MDL, San Ramon, US или SciFinder® Database от ACS, Washington DC, US, соответственно, например) или их синтез уже был

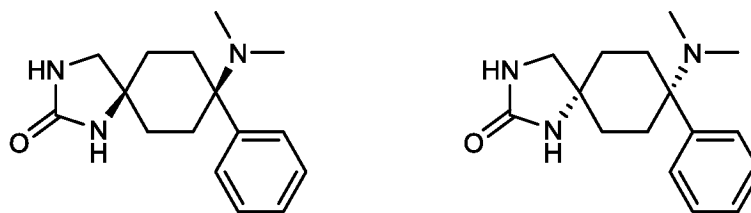
15 описан точно в специальной литературе (экспериментальные рекомендации могут быть найдены в базе данных Reaxys® от Elsevier, Amsterdam, NL или в базе данных SciFinder® от ACS, Washington DC, US, соответственно, например) или могут быть получены с использованием обычных методов, известных человеку-специалисту в данной области.

20 [0119] Соотношения смешивания растворителей или элюентов для хроматографии указаны в об./об..

25 [0120] Все промежуточные продукты и типичные соединения были аналитически охарактеризованы с помощью масс-спектрометрии (MS, m/z для $[M+H]^+$). Кроме того, для всех типичных соединений и выбранных промежуточных продуктов проводили 1H -NMR и ^{13}C спектроскопию.

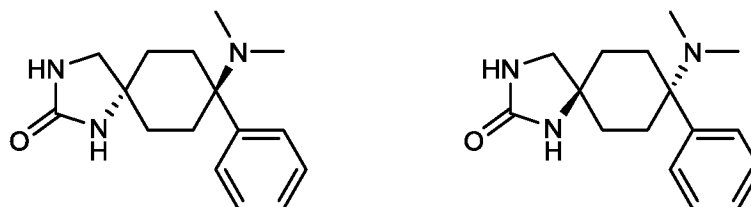
[0121] **Замечание относительно стереохимии**

30 [0122] **ЦИС** относится к относительной конфигурации соединений, описанных в данном документе, в которых оба атома азота расположены на одной и той же грани кольца циклогекса, как описано в следующей примерной структуре. Возможны два изображения:



ЦИС конфигурация

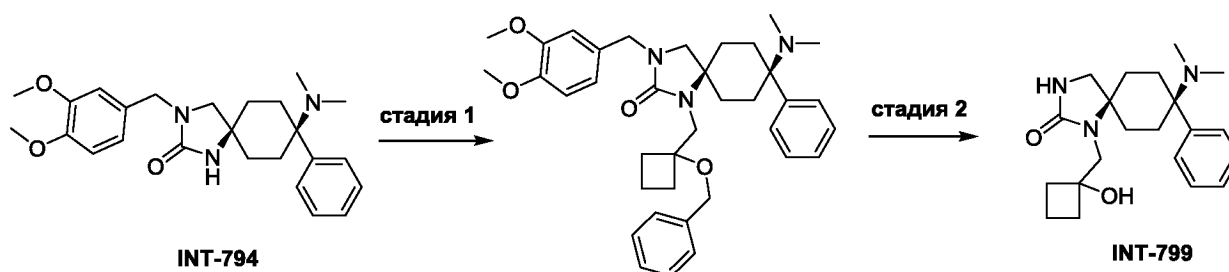
5 [0123] **ТРАНС** относится к соединениям, в которых оба атома азота находятся на противоположных гранях кольца циклогекса, как описано в следующей примерной структуре. Возможны два изображения:



ТРАНС конфигурация

10 [0124] **Синтез промежуточных соединений**

[0125] **Синтез INT-799: ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



15

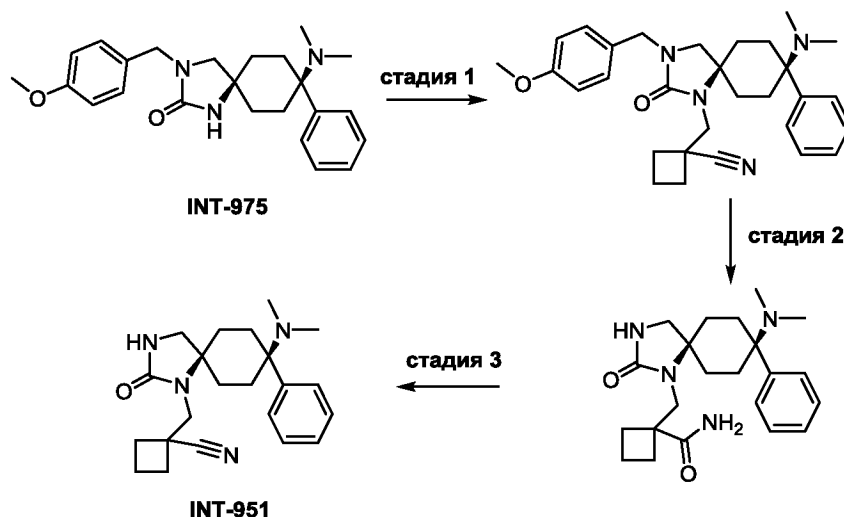
[0126] **Стадия 1: ЦИС-1-((1-(бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

[0127] NaOH (1,42 г, 35,5 ммоль) добавляли к раствору *ЦИС*-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-794**) (3 г, 7,09 ммоль) в ДМСО (90 мл) в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин. ((1-(Бромметил)циклобутокси)метил)бензол (5,4 г, 21,3 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 2 дней при 80 °С. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4x300 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (230-400 меш силикагель; 65-70% EtOAc в петролейном эфире как элюент) с получением 2,5 г (59%) *ЦИС*-1-((1-(бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,8).

15 [0128] **Стадия 2: *ЦИС*-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

[0129] TFA (12 мл) добавляли к *ЦИС*-1-((1-(бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (2,5 г, 4,18 ммоль) при 0°С и реакционную смесь перемешивали при 70°С в течение 6 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насщ. водн. NaHCO₃ (до pH 10) и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3x150мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (230-400 меш силикагель; 5% MeOH в ДХМ как элюент) с получением 500 мг (33%) *ЦИС*-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-799**) (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,5). [M+H]⁺ 358,2

30 [0130] **Синтез INT-951: *ЦИС*-1-[(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)-метил]-циклобутан-1-карбонитрил**



[0131] Стадия 1: 1-((*ЦИС*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрил

5

[0132] NaH (50% в минеральном масле) (2,44 г, 50,89 ммоль) добавляли порционно к раствору *ЦИС*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-975**) (5 г, 12,72 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0 °С в течение 10 мин. 1-(Бромметил)циклобутанкарбонитрил (4,4 г, 25,44 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, затем гасили водой и органический продукт экстрагировали этилацетатом (3x200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 5 г (неочищенный продукт) 1-((*ЦИС*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутан-карбонитрила в виде липкой коричневой жидкости. Материал использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

10

15

[0133] Стадия 2: 1-((*ЦИС*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил) циклобутанкарбоксамид

20

[0134] TFA (100 мл) добавляли к 1-((*ЦИС*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрил (5 г, 10,28 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь в смеси перемешивали при комн. темп. в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. К остатку добавляли насщ.

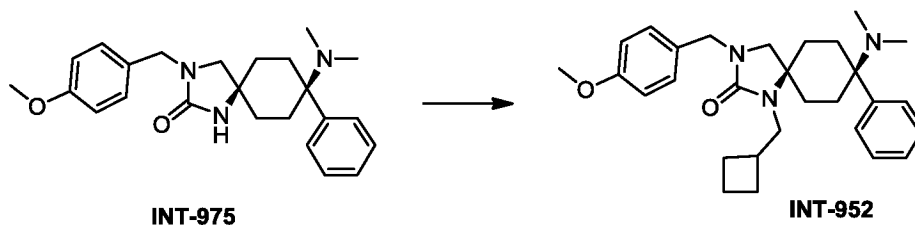
25

водн. NaHCO_3 (до pH 10) и органический пробукт экстрагировали с дихлорметаном (3x150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5 г (неочищенный продукт) 1-((*ЦИС*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамида. Материал использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

[0135] Стадия 3: 1-((*ЦИС*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутан карбонитрил

[0136] Тионилхлорид (35 мл) добавляли к 1-((*ЦИС*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамиду (3,5 г, 9,11 ммоль) при комн. темп. и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. К остатку добавляли насщ. водн. NaHCO_3 (до pH 10) и органический продукт экстрагировали с дихлорметаном (3x150 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1,3 г (34% после трех стадий) *ЦИС*-1-[(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)-метил]-циклобутан-1-карбонитрила (**INT-951**). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2.

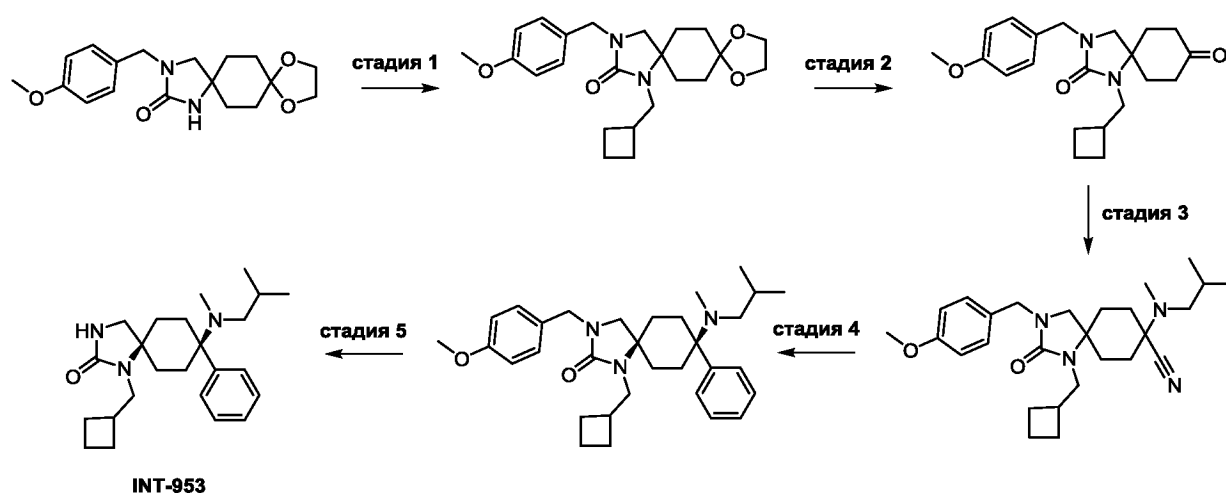
[0137] Синтез **INT-952**: *ЦИС*-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0138] К раствору *ЦИС*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-975**) (10 г, 25 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли KOtBu (7,1 г, 63 ммоль) при 50 °С. Реакционную смесь нагревали до, одной порцией добавляли циклобутилметилбромид (11,3 г, 76 ммоль), и продолжали перемешивание

при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. KOtBu (7,1 г) и циклобутилметилбромид (11,3 г) добавляли еще раз. Реакционную смесь оставляют перемешиваться еще 2 ч при кипячении с обратным холодильником, затем охлаждали до комн. темп., разбавляли с водой (150 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с EtOAc (3x300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и потом концентрировали в вакууме. Остаток фильтровали через слой силикагеля, используя смесь ДХМ/MeOH (19/1 об./об.). Фильтрат концентрировали в вакууме и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из горячего этанола с выходом 7,8 г ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-952). [M+H]⁺ 461,3.

[0139] Синтез INT-953: ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-(метил-(2-метил-пропил)-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0140] Стадия 1: 1-Циклобутилметил-3-(4-метокси-бензил)-9,12-диокса-1,3-дiazа-диспиро[4,2,4,2]тетрадекан-2-он

20 [0141] К перемешиваемому раствору 3-(4-метокси-бензил)-9,12-диокса-1,3-дiazа-диспиро[4,2,4,2]тетрадекан-2-она (4 г, 12,04 ммоль) в безводном ДМФА (60 мл) добавляли NaNH (1,38 г, 60% дисперсия в масле, 36,14 ммоль) при комн. темп.. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, добавляли по каплям бромметилциклобутан (3 мл, 26,5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 50 ч.

25 Анализ ТСХ показал полное потребление исходного материала. Реакционную смесь

гасили с насщ. водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с EtOAc (3x200мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия, EtOAc – петролейный эфир (2:8)) с
 5 получением 1-циклобутилметил-3-(4-метокси-бензил)-9,12-диокса-1,3-диаза-диспиро[4,2,4,2]тетрадекан-2-она (2,4 г, 50%, белое твердое вещество). ТСХ система: EtOAc – петролейный эфир (6:4); $R_f = 0,48$.

[0142] Стадия 2: 1-Циклобутилметил-3-(4-метокси-бензил)-1,3-диаза-
 10 спиро[4,5]декан-2,8-дион

[0143] К перемешиваемому раствору 1-циклобутилметил-3-(4-метокси-бензил)-9,12-диокса-1,3-диаза-диспиро[4,2,4,2]тетрадекан-2-она (1 г, 2,5 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли 10% водн. HCl (8 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комн. темп.
 15 и перемешивали в течение 16 ч. Анализ ТСХ показал полное потребление исходного материала. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали с EtOAc (3x50мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 mesh, EtOAc – петролейный эфир
 20 (1:3)→(3:7)) с получением 1-циклобутилметил-3-(4-метокси-бензил)-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,8-диона (650 мг, 73%, бесцветное вязкое масло). ТСХ система: EtOAc – петролейный эфир (6:4); $R_f = 0,40$.

[0144] Стадия 3: 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-
 25 метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил

[0145] К перемешиваемому раствору *N*-изобутил-*N*-метиламина (1,34 мл, 11,23 ммоль) и MeOH/ H_2O (8 мл, 1:1, об./об.) добавляли 4N водн. HCl (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C (ледяная баня). Раствор 1-циклобутилметил-3-(4-метокси-бензил)-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,8-диона (1 г, 2,80 ммоль) в MeOH (7
 30 мл) и KCN (548 мг, 8,42 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 20 ч. Анализ ТСХ показал полное потребление исходного материала. Реакционная смесь разбавляли с водой (30 мл), экстрагировали с EtOAc (3x30 мл), Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при

пониженном давлении с получением 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила (1,3 г, вязкое желтое масло). ТСХ система: EtOAc – петролейный эфир (1:1); $R_f = 0,45$. Продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

5

[0146] **Стадия 4: ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

10

[0147] Круглодонную колбу, содержащую 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (1,3 г, 2,81 ммоль) охлаждали на ледяной бане ($\sim 0^\circ\text{C}$) и медленно добавляли раствор фенилмагниев бромид (26 мл, $\sim 2\text{M}$ в ТГФ) при 0°C - 5°C . Ледяную баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли с насщ. водн. NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали с EtOAc (4x30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого вязкого масла. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш, элюент: EtOAc – петролейный эфир (15:85) $\rightarrow$ (2:4)) с получением ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (135 мг, 10%, белое твердое вещество). ТСХ система: EtOAc – петролейный эфир (1:1); $R_f = 0,6$

15

20

[0148] **Стадия 5: ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-(метил-(2-метил-пропил)-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

25

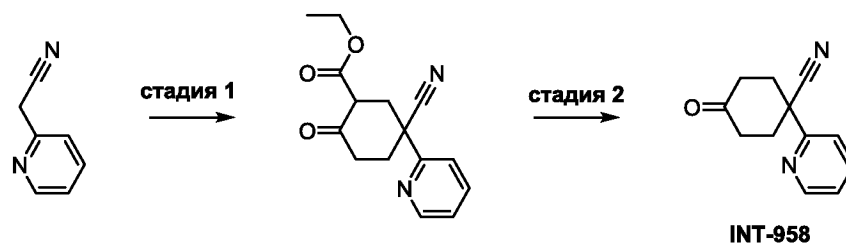
[0149] Круглодонную колбу, содержащую ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (130 мг, 0,25 ммоль) охлаждали на ледяной бане и смесь $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,6 мл, 1:1, об./об.) медленно добавляли при 0°C - 5°C . Реакционная смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 20 ч, затем гасили с метанольным NH_3 (10мл, $\sim 10\%$ в MeOH) и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого вязкого масла. Остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш, элюент: MeOH – CHCl_3 (1:99) $\rightarrow$ (2:98)) с получением ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-(метил-(2-метил-пропил)-амино)-8-фенил-1,3-

30

диазаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-953**) (65 мг, 66%, белое твердое вещество). ТСХ система: MeOH – CHCl₃ (5:95); R_f = 0,25; [M+H]⁺ 384,3

[0150] **Синтез INT-958: 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрил**

5



[0151] **Стадия 1: Этил 5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-yl)циклогексанкарбоксилат**

10 [0152] KOtBu (57,0 г, 508,4 ммоль) добавляли к раствору 2-(пиридин-2-ил)ацетонитрил (50,0 г, 423,7 ммоль) и этилакрилат (89,0 г, 889,8 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при комн. темп.. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NH₄Cl и экстрагировали с EtOAc (2x500 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при

15 пониженном давлении с получением 68,0 г (60%; неочищенный продукт) этил 5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилата в виде коричневой жидкости (ТСХ система: 50% этилэцетат в петролейном эфире; R_f: 0,65).

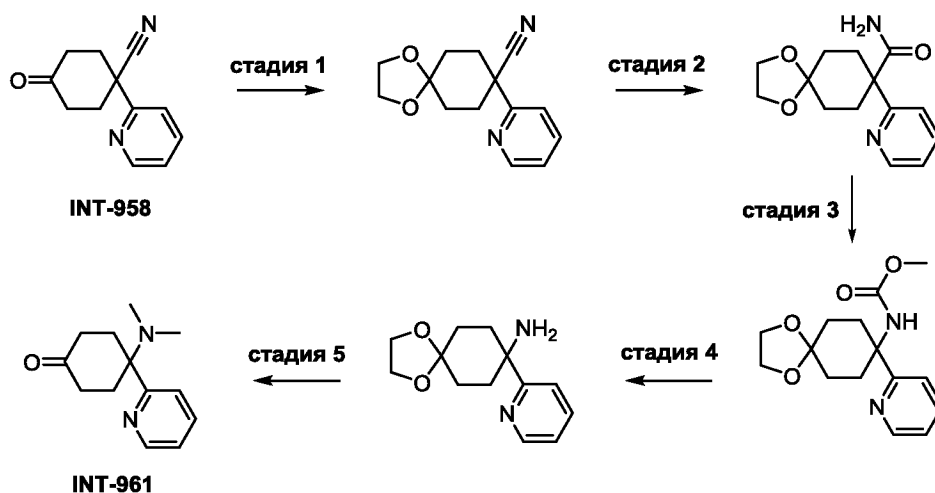
[0153] **Стадия 2: 4-Оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрил**

20

[0154] Раствор этил 5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилат (68,0 г, 250,0 ммоль) добавляли к смеси конц. водн. HCl и ледяной уксусной кислоты (170 мл/510 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с насщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с этилэцетатом (3x300 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 44,0g (88%) 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрила **INT-958** в виде коричневого твердого вещества (ТСХ система: 50% этилэцетат в петролейном эфире; R_f: 0,45). [M+H]⁺ 201,1

30

[0155] Синтез INT-961: 4-Диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-он



5 [0156] Стадия 1: 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил

[0157] Раствор 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрила (**INT-958**) (44,0 г, 220,0 ммоль), этиленгликоль (27,0 г, 440,0 ммоль) и PTSA (4,2 г, 22,0 ммоль) в толуоле (450 мл) нагревали при 120 °С в течение 16 ч с использованием аппарата Дина-Старка.

10 Все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с насщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с этилэцетатом (3x300 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 45,0 г (85%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила в виде светло-коричневого твердого

15 вещества (ТСХ система: 50% этилэцетат в петролейном эфире; R_f : 0,55).

[0158] Стадия 2: 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксамида

[0159] Натрия карбонат (50,0 г, 368,84 ммоль) и 30% водн. H_2O_2 (210,0 мл, 1844,2 ммоль) добавляли к раствору 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (45,0 г, 184,42 ммоль) в ДМСО (450 мл) при 0°С и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течении 14 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой (1,5 л) и перемешивали в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество отделяли

20 фильтрованием, промывали водой, петролейным эфиром и сушили при пониженном давлении с получением 32,0 г (66%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-

25

карбоксамида в виде белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ R_f: 0,35).

[0160] Стадия 3: Метил 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илкарбамат

5

[0161] Смесь 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксамида (25,0 г, 95,41 ммоль), натрий гипохлорита (5% мас. водн. раствор, 700 мл, 477,09 ммоль) и KF-Al₂O₃ (125,0 г) в метаноле (500 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и твердый остаток мыли метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с водой и экстрагировали с этилэцетатом (3x500 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 18,0 г (66%) метил 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илкарбамата в виде светло-коричневого твердого вещества. (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ R_f: 0,52.)

10

15

[0162] Стадия 4: 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин

[0163] Суспензию метил 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илкарбамата (18,0 г, 61,64 ммоль) в 10% мас. водн. NaOH (200 мл) нагревали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, твердый остаток промывали водой и объединенный фильтрат экстрагировали с EtOAc (4x200 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,5 г (88%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин в виде светло-коричневого полутвердого вещества. (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ R_f: 0,22.).

20

25

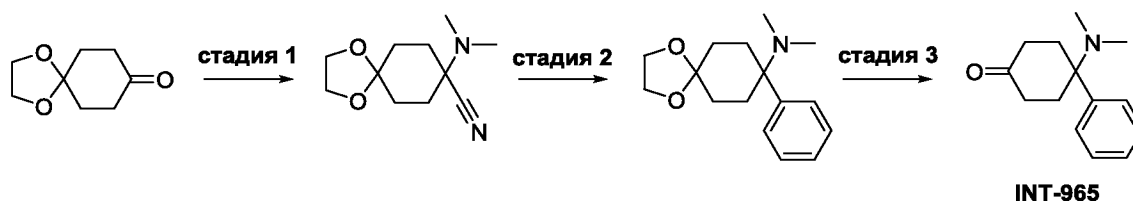
[0164] Стадия 5: 4-Диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-он

[0165] Натрий цианоборогидрид (13,7 г, 0,213 моль) добавляли порционно к раствору 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин (12,5 г, 53,418 ммоль) и 35% мас. водн. формальдегиде (45 мл, 0,534 моль) в ацетонитрил (130 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NH₄Cl и концентрировали при пониженном

30

давлении. Остаток растворяли в воде и экстрагировали с EtOAc (3x200 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 10,5 г (72%) 4-диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-она (**INT-961**) в виде светло-коричневого твердого вещества. (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ R_f: 0,32.). [M+H]⁺ 219,1

[0166] **Синтез INT-965: 4-Диметиламино-4-фенил-циклогексан-1-он**



[0167] **Стадия 1: 8-(Диметиламино)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил**

Диметиламин гидрохлорид (52 г, 0,645 моль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро-[4,5]-декан-8-он (35г, 0,224 ммоль) в MeOH (35 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Раствор перемешивали в течение 10 мин и последовательно добавляли 40% мас. водн. диметиламин (280 мл, 2,5 моль) и KCN (32 г, 0,492 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комн. темп., затем разбавляли с водой (100мл) и экстрагировали с EtOAc (2x200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 44 г 8-(диметиламино)-1,4-диоксаспиро-[4,5]-декан-8-карбонитрила (93%) в виде белого твердого вещества.

[0169] **Стадия 2: N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин**

8-(Диметиламино)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (35 г, 0,167 моль) в ТГФ (350 мл) добавляли по каплям к раствору 3М фенилмагний бромид в диэтиловом эфире (556 мл, 1,67 моль) при -10°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при от -10°C до 0°C и затем при комн. темп. в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с насщ. водн. NH₄Cl (1 Л) и экстрагировали с EtOAc (2x600 мл).

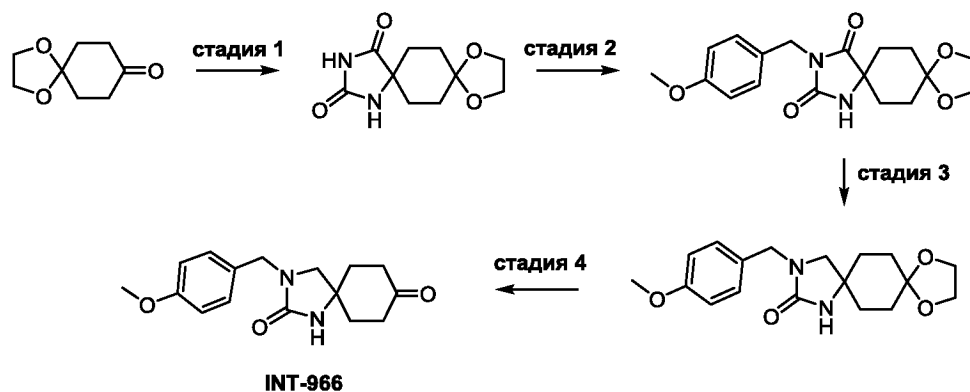
Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 60 г *N,N*-диметил-8-фенил-1, 4-диоксаспиро-[4,5]-декан-8-амин в виде жидкости.

5 [0171] **Стадия 3: 4-(Диметиламино)-4-фенилциклогексанон**

[0172] Раствор *N,N*-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин (32 г, 0,123 моль) в 6N водн. HCl (320 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем при комн. темп. в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ.

10 Реакционная смесь экстрагировали с ДХМ (2x150 мл). Водный слой подщелачивали до pH 10 твердым NaOH и экстрагировали с этилэцетатом (2x200мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток промыли с гексаном и сушили *in vacuo* с получением 7 г 4-диметиламино-4-фенил-циклогексан-1-она (**INT-965**) (25% белее 2 стадий) в виде
15 твердого коричневого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+ 218,1$

[0173] **Синтез INT-966: 3-[(4-Метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион**



20

[0174] **Стадия 1: 9,12-Диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-дион**

[0175] KCN (93,8 г, 1441,6 ммоль) и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (271,8 г, 1729,9 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (150 г, 961 ммоль) в $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1 об./об.) (1,92 л) при комн. темп. в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную

25

смесь охлаждали до 0 °С, осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 120 г (55%) 9,12-диокса-2,4-диазадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-диона. Фильтрат экстрагировали с ДХМ (2x1,5 л). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением дополнительных 30 г (14%) 9,12-диокса-2,4-диазадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-диона (ТСХ система: 10% Метанол в ДХМ; Rf: 0,4).

[0176] Стадия 2: 2-[(4-Метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-диазадиспиро[4,2,4⁸,2⁵] тетрадекан-1,3-дион

[0177] Cs₂CO₃ (258,7 г, 796,1 ммоль) добавляли к раствору 73a (150 г, 663,4 ммоль) в MeCN (1,5 Л) в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор п-метоксибензил бромида (96 мл, 663,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NH₄Cl (1,0 л) и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2x1,5 л). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли с диэтиловым эфиром и пентаном и сушили при пониженном давлении с получением 151 г (65%) 2-[(4-метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-диазадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-диона в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,6).

[0178] Стадия 3: 2-[(4-Метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-диазадиспиро[4,2,4⁸,2⁵] тетрадекан-3-он

[0179] AlCl₃ (144,3 г, 1082,6 ммоль) добавляли к раствору LiAlH₄ (2М в ТГФ) (433 мл, 866,10 ммоль) в ТГФ (4,5 Л) при 0 °С в атмосфере аргона и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. 2-[(4-Метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-диазадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-дион (150г, 433,05ммоль) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили с насщ. водн. NaHCO₃ (500 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали с EtOAc (2x2,0 Л). Объединенный органический слой сушили

над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением 120 г (84%) 2-[(4-метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-дизаадиспиро[4,2,4^{8},2^{5}]тетрадекан-3-она в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ, Rf: 0,5).

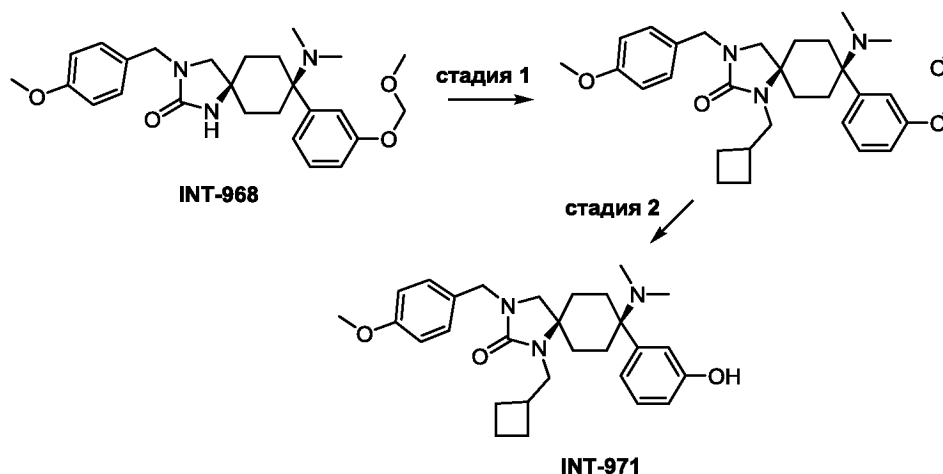
5 [0180] **Стадия 4: 3-[(4-Метоксифенил)-метил]-1,3-дизааспиро[4,5]декан-2,8-дион**

[0181] Раствор 2-[(4-метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-дизаадиспиро[4,2,4^{8},2^{5}] тетрадекан-3-она (120 г, 361,03 ммоль) в 6N водн. HCl (2,4 л) перемешивали при 0 °C в течение 2 ч и затем при комн. темп. в течение 18 ч.

10 Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционная смесь экстрагировали с ДХМ (2x2,0 л). Водный слой подщелачивали до pH 10 с 50% водн. NaOH и затем экстрагировали с ДХМ (2 x 2,0 л). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток промыли с гексаном и сушили *в вакууме* с получением 90 г

15 3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дизааспиро[4,5]декан-2,8-диона (**INT-966**) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,4) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,11.

20 [0182] **Синтез INT-971: ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дизааспиро[4,5]декан-2-он**



25 [0183] **Стадия 1: ЦИС-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дизааспиро[4,5]декан-2-он**

[0184] По аналогии с способом, описанным для **INT-951 step 1** ЦИС-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-968**) был превращен в ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-(3-(метоксиметокси)фенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

5

[0185] Стадия 2: ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

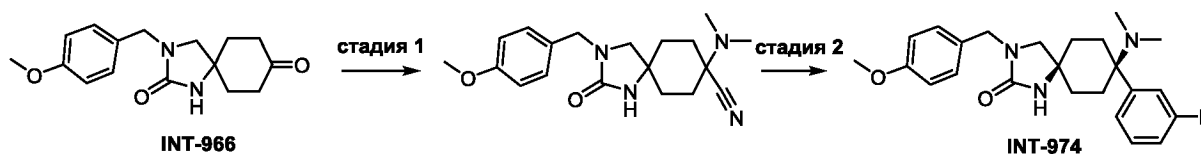
10

[0186] TFA (0,2мл) добавляли к раствору ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-(3-метоксифенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (300 мг, 0,57 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NaHCO₃ и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очисткой остатка с помощью препаративной ТСХ (3% MeOH в ДХМ как подвижная фаза) с выходом 50 мг (18%) был получен ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-971**) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,20) [M+H]⁺ 478,3

15

20

[0187] Синтез INT-974: ЦИС-8-Диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



25

[0188] Стадия 1: 8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил

30

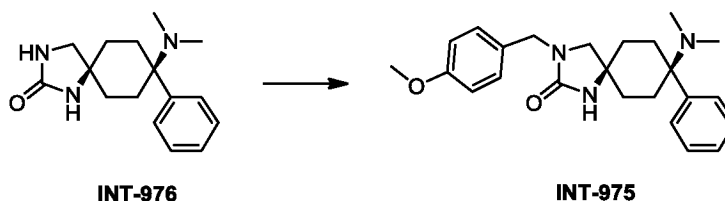
[0189] Диметиламин гидрохлорид (76,4 г, 936,4 ммоль) добавляли к раствору 3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-диона (**INT-966**) (90 г, 312,13 ммоль) в MeOH (180 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Раствор перемешивали в течение 15 мин и последовательно добавляли 40% мас. водн. диметиламин (780 мл) и KCN (48,76 г, 749,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч и

завершение реакции контролировали с помощью ЯМР. Реакционную смесь разбавляли водой (1,0 л) и органический продукт экстрагировали этилэцетатом (2x2,0 л). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 90 г (85%) 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,35, 0,30).

[0190] **Стадия 2: ЦИС-8-Диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

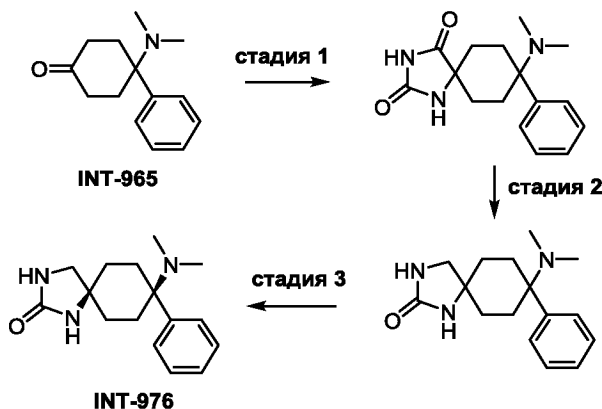
[0191] 3-Фторфенилмагний бромид (1М в ТГФ) (220 мл, 219,17 ммоль) добавляли по каплям к раствору 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (15 г, 43,83 ммоль) в ТГФ (300 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп.. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили с насщ. водн. NH₄Cl (200 мл) и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2x200мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Реакцию проводили в 4 партии (15 г x 2 и 5 г x 2) и партии объединяли для очистки. Очисткой неочищенного продукта с помощью флэш колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) (2 раза) (0-20% метанол в ДХМ) элюент и дальнейшим промыванием пентаном было получено 5,6 г (11%) ЦИС-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-974) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ в присутствии аммиака; Rf: 0,1). [M+H]⁺ 412,2

[0192] **Синтез INT-975: ЦИС-8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



[0193] КОtBu (1М в ТГФ) (29,30мл, 29,30ммоль) добавляли к раствору ЦИС-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она **INT-976** (8,0 г, 29,30 ммоль) в ТГФ (160 мл) в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 4-метоксибензил бромид (4,23 мл, 29,30 ммоль) и перемешивание продолжали при комн. темп. в течение 4 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционная смесь разбавляли с насщ. водн. NH₄Cl (150мл) и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2x150мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Реакцию проводили в 2 порции (8 г x 2) и порции объединяли для очистки. Очисткой неочищенного продукта с помощью флэш колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в ДХМ) и дальнейшим промыванием пентаном было получено 11 г (47%) ЦИС-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-975**) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 394,2

[0194] **Синтез INT-976: ЦИС-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



[0195] **Стадия 1: 8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион**

[0196] В запаянной трубке 4-диметиламино-4-фенил-циклогексан-1-он (**INT-965**) (2 г, 9,22 ммоль) суспендировали в 40 мл EtOH/H₂O (1:1 об./об.) при комн. темп. в атмосфере аргона. Добавляли (NH₄)₂CO₃ (3,62 г, 23,04 ммоль) и KCN (0,6 г, 9,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и разбавляли с ледяной водой и фильтровали через стеклянный фильтр. Твердый остаток сушили при пониженном давлении с получением 8-

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

[0197] **Стадия 2: 8-(Диметиламино)-8-фенил-1, 3-дiazаспиро[4, 5]декан-2-он**

5

[0198] LiAlH_4 (2М в ТГФ) (70 мл, 139,4 ммоль) добавляли к раствору 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (10 г, 34,8 ммоль) в ТГФ/ Et_2O (2:1 об./об.) (400 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60 °С. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили с насыщенным раствором Na_2SO_4 (100 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 5,7 г (59%) 8-(диметиламино)-8-фенил-1, 3-дiazаспиро[4, 5]декан-2-она в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ, Rf: 0,3).

15

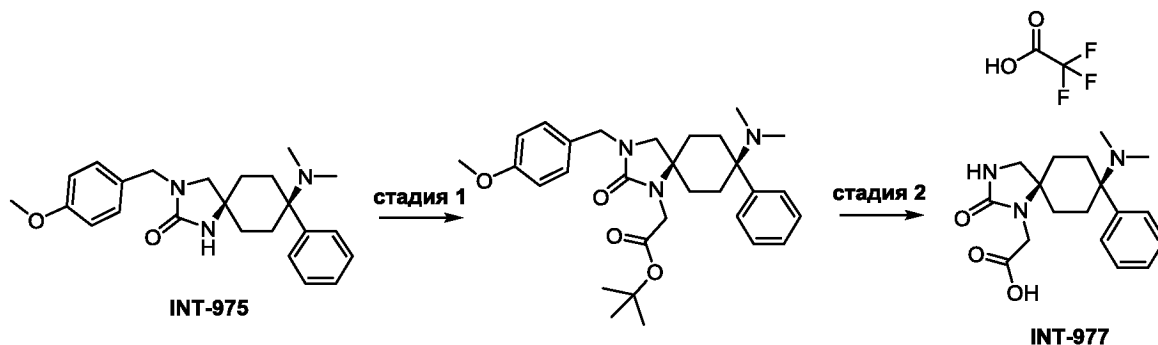
[0199] **Стадия 3: ЦИС-8-Диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

[0200] Смесь ЦИС- и ТРАНС-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (8 г, 29,30 ммоль) очищали с помощью препаративной хиральной SFC (колонка: Chiralcel AS-Ч, 60% CO_2 , 40% (0,5% DEA в MeOH)) с получением 5 г ЦИС-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-976**) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,2.

20

[0201] **Синтез INT-977: соль ЦИС-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)-уксусной кислоты; 2,2,2-трифтор-уксусной кислоты**

25



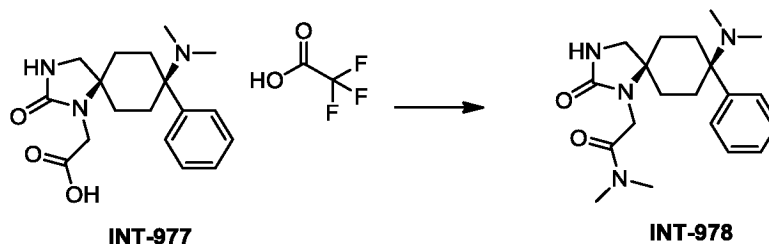
[0202] Стадия 1: ЦИС-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-1-ил]-уксусной кислоты *трет*-бутиловый эфир

5 [0203] Раствор ЦИС-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспи́ро [4,5]декан-2-она (INT-975) (5,0 г, 12,7 ммоль) в ТГФ (18 мл) охлаждали до 0 °С и обрабатывали раствором LDA (2М в ТГФ/гептан/эфир, 25,4 мл, 50,8 ммоль).
 Полученную смесь нагревали до комн. темп. в течение 30 мин. Затем раствор опять
 10 охлаждали до 0 °С и добавляли *трет*-бутил-бромацетат (5,63 мл, 38,1 ммоль).
 Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, гасили водой и
 экстрагировали с ДХМ (3х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄,
 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с
 помощью колоночной хроматографии на силикагеле дала ЦИС-2-[8-диметиламино-3-
 [(4-метоксифенил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспи́ро[4,5] декан-1-ил]-уксусной
 кислоты *трет*-бутиловый эфир (4,4 г).

15 [0204] Стадия 2: Соль ЦИС-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
 diaзаспи́ро[4,5]декан-1-ил)-уксусной кислоты трифторуксусной кислоты

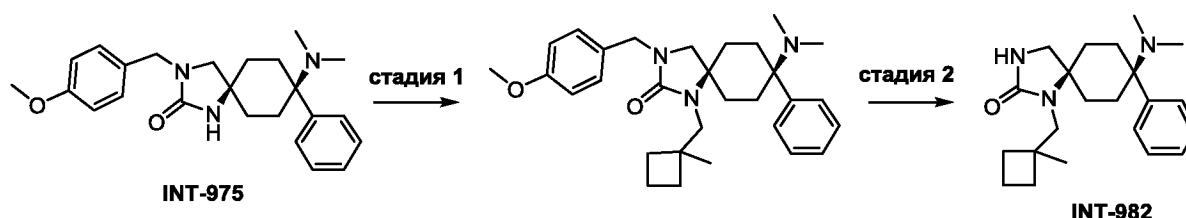
20 [0205] ЦИС-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-
 diaзаспи́ро[4,5] декан-1-ил]-уксусной кислоты *трет*-бутиловый эфир (200 мг, 0,4
 ммоль) растворяли в TFA (5 мл) и кипятили в течение ночи. После охлаждения до
 комн. темп. все летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток обрабатывали ТГФ (1мл)
 и добавляли по каплям к диэтиловому эфиру (20 мл). Полученный осадок
 25 отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением соли ЦИС-2-(8-
 диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспи́ро[4,5]декан-1-ил)-уксусной кислоты; 2,2,2-
 трифтор-уксусной кислоты (INT-977) (119 мг) в виде белого твердого вещества.
 [M+H]⁺ 332,2

30 [0206] Синтез INT-978: ЦИС-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
 diaзаспи́ро[4,5]декан-1-ил)-N,N-диметил-ацетамид



[0207] Соль ЦИС-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)-уксусной кислоты (**INT-977**) трифторуксусной кислоты (119 мг, 0,35 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Последовательно добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,6 ммоль), диметиламин (0,54 мл, 1,1 ммоль) и ТЗР (0,63 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, затем разбавляли с 1 М водн. Na₂CO₃ (5 мл). Водный слой экстрагировали с ДХМ (3x5мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагель с выходом ЦИС-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)-N,N-диметил-ацетамида (**INT-978**) (39 мг) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 359,2

[0208] Синтез INT-982: ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-метил-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0209] Стадия 1: ЦИС-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

[0210] Раствор NaOH (2,85 г, 71,2 ммоль) в ДМСО (25 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Добавляли ЦИС-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5] декан-2-он (**INT-975**) (7,00 г, 17,8 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. 1-(Бром-метил)-1-метил-циклобутан (8,7 г, 53,4 ммоль) добавляли при 0 °С. Реакционная смесь нагревали при 60 °С в течение 16

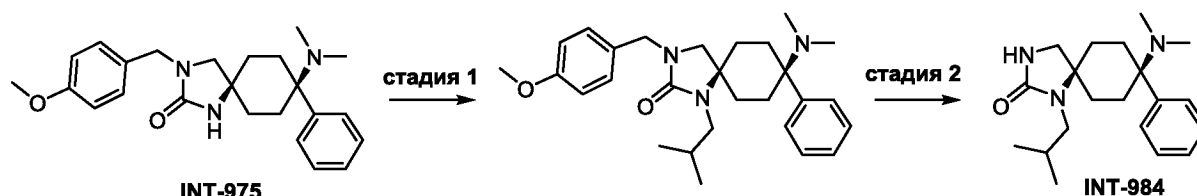
ч. После охлаждения до комн. темп., добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали с ДХМ (3x150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (70 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагель предоставила

ЦИС-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (6,5г) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0211] Стадия 2: *ЦИС*-8-Диметиламино-1-[(1-метил-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

[0212] К раствору *ЦИС*-8-диметиламино-1-[(1-метил-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (6,66 г, 14,0 ммоль) в ДХМ (65 мл) добавляли TFA (65 мл) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в ДХМ (100 мл) и фоду (60 мл) и подщелачивали с 2М водн. NaOH до pH 10. Органический слой отделяли и промыли с насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Кристаллизация остатка из EtOAc предоставила *ЦИС*-8-диметиламино-1-[(1-метил-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5] декан-2-он (**INT-982**) (3,41 г) в виде почти белого твердого вещества. [M+H]⁺ 356,3

[0213] Синтез **INT-984**: *ЦИС*-1-(Циклобутил-метил)-8-(этил-метил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0214] Стадия 1: *ЦИС*-8-(Диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

[0215] По аналогии с способом, описанным для **INT-951** **стадия 1** ЦИС-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-975**) был превращен в ЦИС-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

5

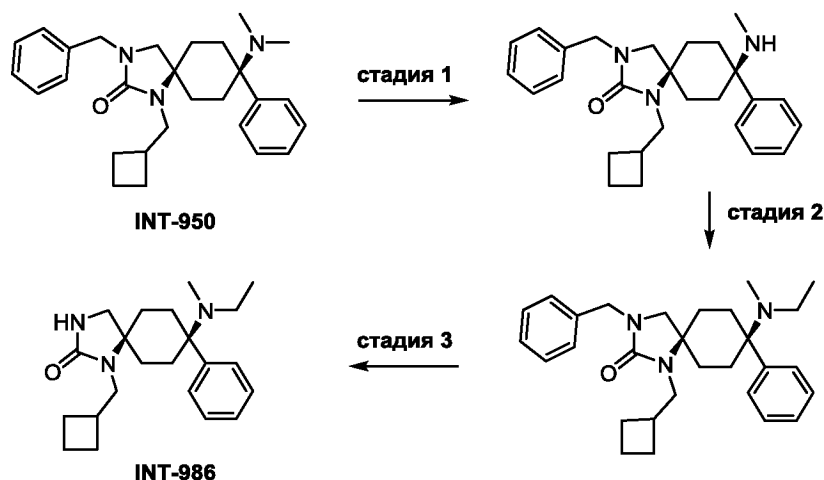
[0216] **Стадия 2:** ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-(этил-метил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

10

[0217] По аналогии с способом, описанным для **INT-982** **стадия 2** ЦИС-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он был превращен в ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-(этил-метил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-984**).

15

[0218] **Синтез INT-986:** ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-(этил-метил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



20

[0219] **Стадия 1:** ЦИС-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

25

[0220] *N*-Иодсукцинимид (3,11г, 13,92ммоль) добавляли к раствору ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[фенил-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-950**) (4 г, 9,28 ммоль) в смеси ацетонитрил и ТГФ (1:1 об./об., 80 мл) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционная смесь подщелачивали с 2N водн. NaOH до pH~10 и органический продукт

экстрагировали с ДХМ (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Остаток интенсивно перемешивали в смеси 10% мас. водн. лимонной кислоты (5 мл) и ДХМ (10 мл) при комн. темп. в течение 10 мин. Реакционная смесь подщелачивали с 5N водн. NaOH до pH~10 и экстрагировали с ДХМ (3x10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением 3,5 г (неочищенный продукт) ЦИС-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она в виде полутвердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f : 0,60.).

10 [0221] Стадия 2: **ЦИС-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро [4,5]декан-2-он**

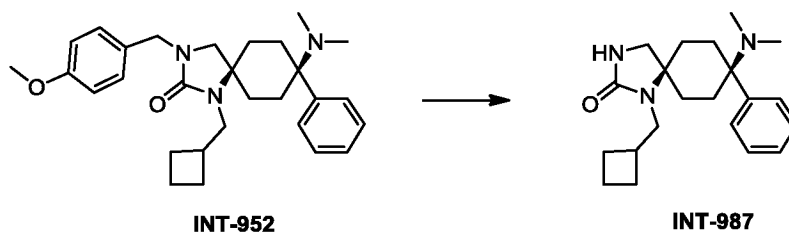
[0222] Натрий цианоборогидрид (1,56 г, 25,17 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору ЦИС-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-
15 diaзаспиро[4,5]декан-2-она (3,5 г, 8,39 ммоль), ацетальдегида (738 мг, 16,78 ммоль, 2 экв.) и уксусной кислоты (0,5 мл) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, затем гасили с насщ. водн. NaHCO_3 и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Очисткой
20 остатка с помощью флэш колоночной хроматографии на силикигеле (230-400 меш) (20-25% этилэцетат в петролейном эфире) с выходом 2,3 г (62%) был получен ЦИС-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он в виде твердого вещества. (ТСХ система: 50% EtOAc в петролейном эфире; R_f : 0,65).

25 [0223] Стадия 3: **ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-(этил-метил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-986)**

[0224] Металлический натрий (1,18 г, 51,68 ммоль, 10 экв.) добавляли к жидкому аммиаку (~25 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C . Раствор ЦИС-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-
30 diaзаспиро[4,5]декан-2-она (2,3 г, 5,16 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем гасили с насщ. водн. NH_4Cl , нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Органический продукт

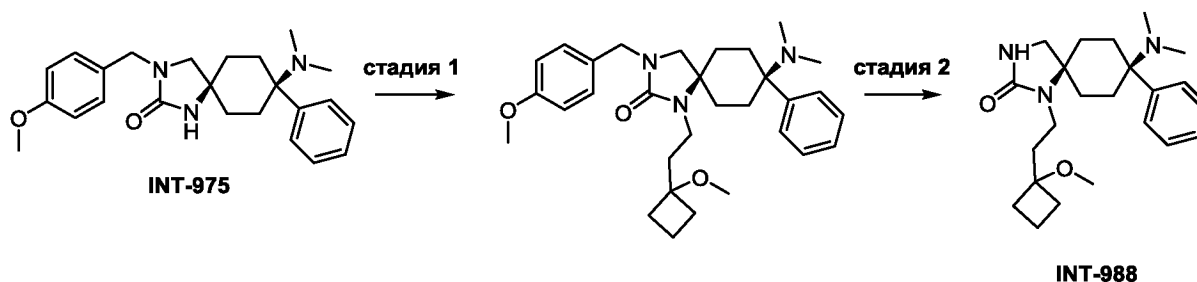
экстрагировали с ДХМ (3x50 мл). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,30 г (72%) *ЦИС*-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-986**) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ R_f : 0,15.). $[M+H]^+$ 356,3

[0225] Синтез **INT-987**: *ЦИС*-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0226] По аналогии с способом, описанным для **INT-982** стадия 2 *ЦИС*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-952**) был превращен в *ЦИС*-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-987**).

[0227] Синтез **INT-988**: *ЦИС*-8-(диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0228] Стадия 1: *ЦИС*-8-(Диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

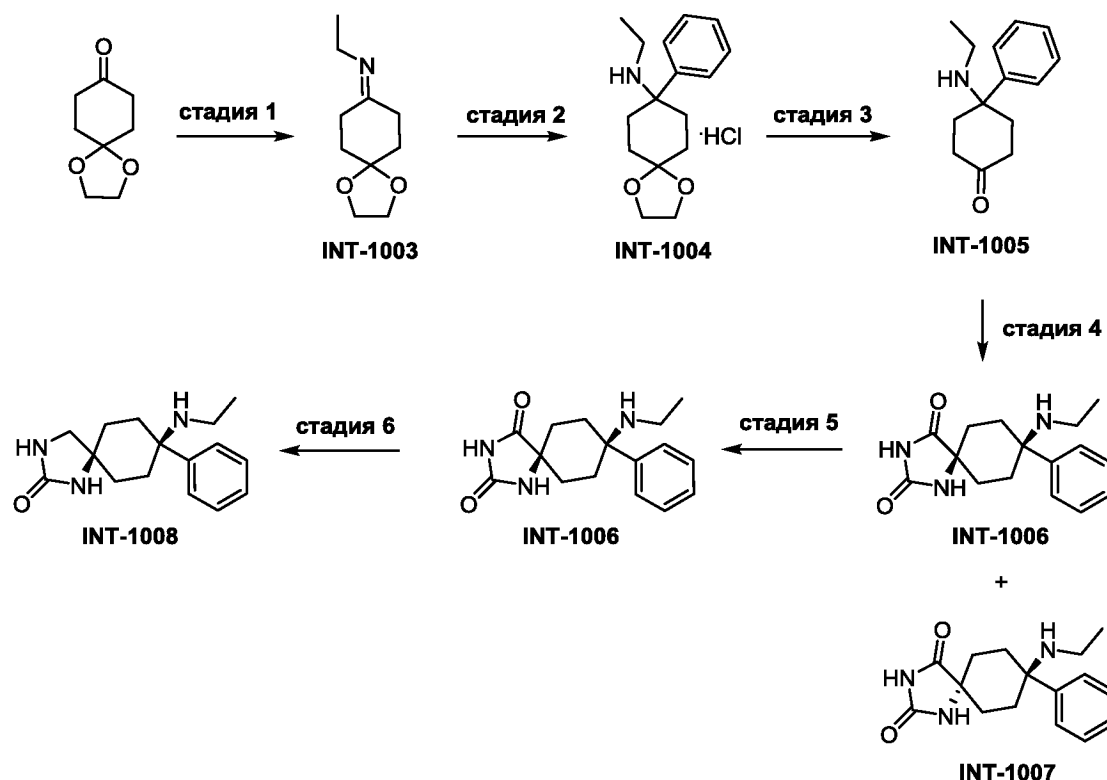
[0229] Натрия гидроксид (78,06 мг, 4,0 экв.) суспендировали в ДМСО (3,5 мл), перемешивали в течение 10 минут, добавляли 8-(диметиламино)-3-[(4-

метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-975**) (192,0 мг, 1,0 экв.), реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением 2-(1-метоксициклобутил)этил 4-метилбензолсульфоната (416,2 мг, 3,0 экв.) в ДМСО (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с ДХМ (3x20 мл). Объединенные органические фазы промыли с насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (283 мг желтое масло) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент ДХМ/EtOH 98/2 к 96/4) с получением 8-(диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он 163 мг (66%).

[0230] Стадия 2: *ЦИС-8-(Диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-988)*

[0231] По аналогии с способом, описанным для **INT-982** стадия 2 *ЦИС-8-(диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он* был превращен в *ЦИС-8-(диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5] декан-2-он (INT-988)*. Масс: m/z 386,3 (M+H)⁺.

[0232] Синтез **INT-1008:** *ЦИС-8-Этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он*



[0233] Стадия 1 и Стадия 2: Этил-(8-фенил-1,4-диокса-спиро[4,5]дек-8-ил)-амин гидрохлорид (INT-1004)

5

Смесь 1,4-диокса-спиро[4,5]декан-8-она (25,0 г, 160,25 ммоль, 1,0 экв.) и 2М раствора EtNH₂ в ТГФ (200 мл, 2,5 экв. 400,64 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в атмосфере аргона и остаток разбавляли эфиром (60 мл), и добавляли свежее приготовленный раствор PhLi [полученного добавлением 2,5М *n*-BuLi в ТГФ (70,5 мл, 1,1 экв. 176,27 ммоль) к раствору бромбензол (27,675 г, 1,1 экв. 176,275 ммоль) в эфире (100 мл) при -30 °С и перемешивании при комн. темп. в течение 1 ч]. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч, гасили с насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл) при 0 °С и экстрагировали с этилэцетатом (2 x 750 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3 x 350 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилметилкетоне (100 мл) и добавляли триметилсилил хлорид (37,5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном, далее с ТГФ с получением

10

15

20

этил-(8-фенил-1,4-диокса-спиро[4,5]дек-8-ил)-амин гидрохлорида в виде почти белого

твёрдого вещества. Эту реакцию проводили в 2 порции с загрузкой 25 г и выход дан для 2 объединенных порций. Выход: 18 % (17,1 г, 57,575 ммоль). ЖХМС: m/z 262,2 ($M+H$)⁺.

5 [0234] **Стадия 3: 4-Этиламино-4-фенил-циклогексанон (INT-1005)**

[0235] К раствору этил-(8-фенил-1,4-диокса-спиро[4,5]дек-8-ил)-амин гидрохлорида (10,1 г, 34,0 ммоль, 1 экв.) в воде (37,5 мл) добавляли конц. водн. HCl (62,5 мл) при 0 °C и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционная смесь подщелачивали с водн. NaOH (pH ~14) при 0 °C и экстрагировали с ДХМ (2x750 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с выходом 4-этиламино-4-фенил-циклогексанона который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Эту реакцию проводили в другой партии с загрузкой 15,1 г и выход дан для 2 объединенных партий. Выход: 92 % (17,0 г, 78,34 ммоль).

[0236] **Стадия 4: Смесь ЦИС- и ТРАНС-8-этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,4-дионов (INT-1006 и INT-1007)**

[0237] К раствору 4-этиламино-4-фенил-циклогексанона (17 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (250 мл) и воды (200 мл) добавляли (NH₄)₂CO₃ (18,8 г, 195,85 ммоль, 2,5 экв.) и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин. Добавляли KCN (5,09 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивание продолжали при 60 °C в течение 18 ч. Реакционная смесь охлаждали до комн. темп.. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (250 мл), EtOH (300 мл), гексаном (200 мл) и сушили при пониженном давлении с выходом смеси ЦИС- и ТРАНС- 8-этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,4-дионов (13,0 г, 45,29 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. Выход: 58 % (13 г, 45,296 ммоль). ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺ = 288,2.

30 [0238] **Стадия 5: ЦИС-8-Этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,4-дион (INT-1006)**

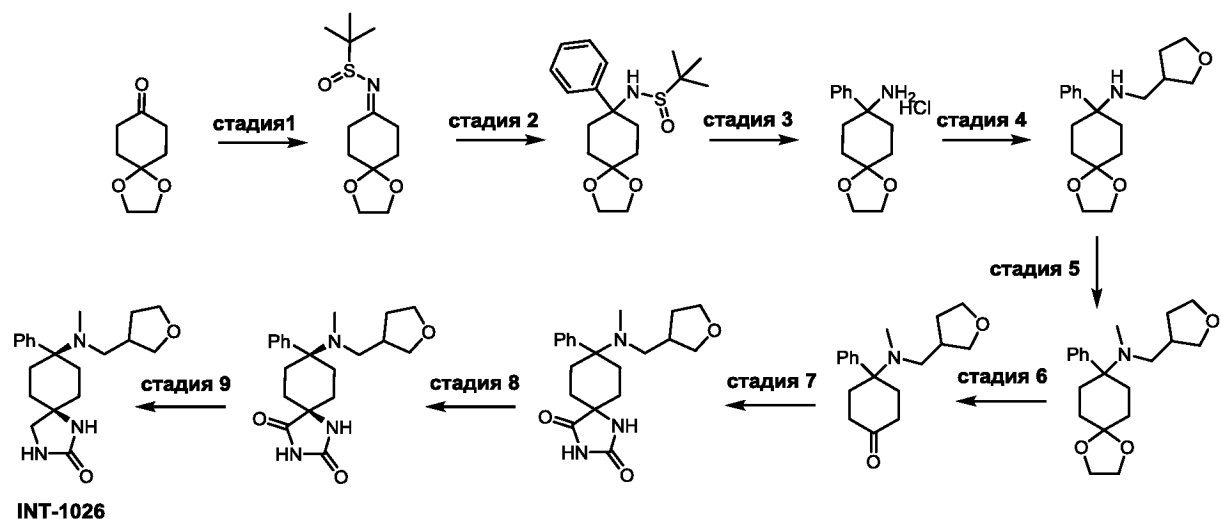
[0239] К раствору смеси ЦИС- и ТРАНС- 8-этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,4-дионов (12г) в MeOH-ДХМ (1:1, 960 мл) добавляли раствор L-

винной кислоты в MeOH (25 мл) и полученую смесь премешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем оставляли в холодильнике на 16 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промыли с MeOH-ДХМ (1:5, 50 мл) с получением тартрата 8-этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,4-диона (7,5 г) в виде белого твердого вещества. К этому твердома ществу добавляли насщ. водн. NaHCO_3 (pH~8) и полученную смесь экстрагировали с 25% MeOH-ДХМ (2 x 800 мл). Объединенный органический слой промывали водой (300 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 20 % ДХМ-гексан и полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением ЦИС-8-этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,4-диона в виде белого твердого вещества. Эта стадия был выполнена в 2 партии (12 г и 2,4 г) и выход дан для 2 объединенных партий. Выход: 31,2 % (5,0 г, 17,421 ммоль). ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+ = 288,0$.

15 [0240] **Стадия 6: ЦИС-8-Этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-он (INT-1008)**

[0241] К суспензии LiAlH_4 (793 мг, 20,91 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли суспензию ЦИС-8-этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,4-диона (2,0 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) при 0 °C и реакционная смесь нагревали при 65 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили с насщ. водн. Na_2SO_4 (20 мл), перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и фильтровали через слой целита. Остаток промыли с 15% MeOH-ДХМ (500 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с 15% ДХМ-гексан с получением ЦИС-8-этиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (INT-1008) (1,6 г, 5,86 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. Выход: 84 % (1,6 г, 5,86 ммоль). ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+ = 274,2$.

30 [0242] **Синтез INT-1026: ЦИС-8-(метил((тетрагидроfuran-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он**



[0243] Стадия 1: 2-Метил-*N*-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамид

- 5 [0244] Титан этоксид (58,45 г, 256,4 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (20 г, 128,20 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (15,51г, 128,20 ммоль) в ТГФ (200 мл) при комн. темп. и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили добавлением по каплям насщ. водн. NaHCO₃ (500 мл) в течение 30 мин.
- 10 Органический продукт экстрагировали с EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением 10 г (неочищенный продукт) 2-метил-*N*-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамида в виде белого твердого вещества (ТСХ система: 30% Этилэцетат в гексане; Rf: 0,30).

15 [0245] Стадия 2: 2-Метил-*N*-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамид

- 20 [0246] Фенилмагниий бромид (1М в ТГФ, 116 мл, 116 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-метил-*N*-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамида (10 г, 38,61 ммоль) в ТГФ (500 мл) при -10 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при от -10 °С до 0 °С. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NH₄Cl (50мл) при 0 °С и органический продукт экстрагировали с EtOAc (3x100 мл). Объединенные
- 25 органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; 40-60% этилэцетат в гексане) с выходом 6,0 г (46%) 2-метил-*N*-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамида в виде жидкости (ТСХ система: 70% Этилэцетат в гексане; Rf: 0,30).

5

[0247] **Стадия 3: 8-Фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин гидрохлорид**

[0248] 2N раствор HCl в диэтиловом эфире (17,80 мл, 35,60 ммоль) добавляли к раствору 2-метил-*N*-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамида (6,0г, 17,80 ммоль) в ДХМ (60 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток промыли с диэтиловым эфиром с выходом 3 г (неочищенный продукт) 8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин гидрохлорида в виде коричневого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; Rf: 0,10).

15

[0249] **Стадия 4: 8-Фенил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин**

[0250] Натрий цианоборогидрид (2,17 г, 33,45 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин гидрохлорида (3,0 г, 11,15 ммоль) и тетрагидрофуран-3-карбальдегида (4,46 мл, 22,30 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* при 30 °С и к остатку добавляли насщ. водн. NaHCO₃. Органический продукт экстрагировали с ДХМ (3x30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получение 3 г (неочищенный продукт) 8-фенил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин в виде полутвердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,22).

30

[0251] **Стадия 5: *N*-метил-8-фенил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин)**

[0252] Натрий цианоборогидрид (1,76 г, 28,39 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин (3,0 г, 9,46 ммоль), 37 % формальдегида в воде (7,70 мл, 94,60 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и к остатку добавляли насщ. водн. NaHCO₃. Органический продукт экстрагировали с ДХМ (3x30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) с выходом 2,50 г (83%) *N*-метил-8-фенил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин в виде полутвердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,25).

[0253] **Стадия 6: 4-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанон**

[0254] 5% Серную кислоту в воде (25 мл) добавляли к *N*-метил-8-фенил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амину (2,50 г, 7,55 ммоль) при 0 °С и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NaHCO₃ и органический продукт экстрагировали с ДХМ (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением 2,0 г (неочищенный продукт) 4-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанона в виде густой жидкости (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ, Rf: 0,20).

[0255] **Стадия 7: 8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-дион**

[0256] 4-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанон (1,50 г, 5,22 ммоль) суспендировали в 30 мл EtOH:H₂O (1:1 об./об.) при комн. темп. в атмосфере аргона. Добавляли (NH₄)₂CO₃ (1,9 г, 13,05 ммоль) и KCN (0,34 г, 5,22 ммоль). Реакционная смесь нагревали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционная смесь разбавляли с ледяной водой и органический продукт экстрагировали с ДХМ (2x50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением 1,0 г (неочищенный продукт) 8-(метил((тетрагидрофуран-3-

ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона в виде твердого вещества (ТСХ система: 70% Этилэцетат в гексане; Rf: 0,18).

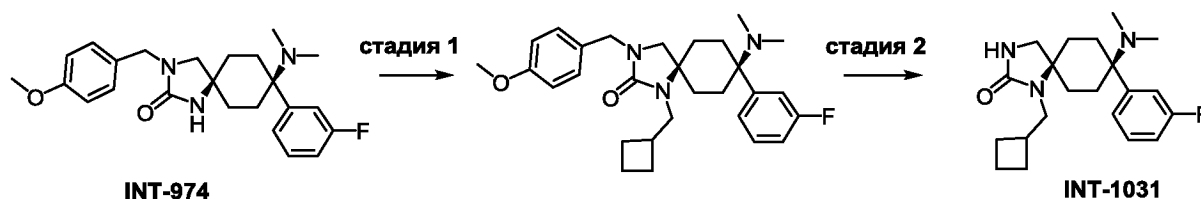
[0257] Стадия 8: **ЦИС-8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион**

5
10
15
Диастереомерную смесь 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (1,0 г) разделяли с помощью обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ с получением 400 мг изомера 1 (**ЦИС-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион**) и 60 мг изомера 2 (**ТРАНС-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион**) и 300 мг смест. обоих изомеров. Условия обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ: подвижная фаза: 10 мМ аммоний бикарбонат в H₂O/ацетонитриле, колонка: X-BRIDGE-C18 (150*30), 5мкм, градиент (Т/В%): 0/35, 8/55, 8,1/98, 10/98, 10,1/35, 13/35, скорость потока: 25 мл/мин, разбавитель: подвижная фаза+ ТГФ.

[0259] Стадия 9: **ЦИС-8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1026)**

20
25
30
[0260] LiAlH₄ (1М в ТГФ) (4,48 мл, 4,48 ммоль) добавляли к раствору **ЦИС-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (изомер-1)** (0,4 г, 1,12 ммоль) в ТГФ:Et₂O (2:1 об./об., 15 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0 °С, гасили насщ. водн. Na₂SO₄ (1000 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) с выходом 0,3 г (78%) **ЦИС-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1026)** в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ, Rf: 0,2). ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺ = 344,2.

[0261] Синтез INT-1031: **ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



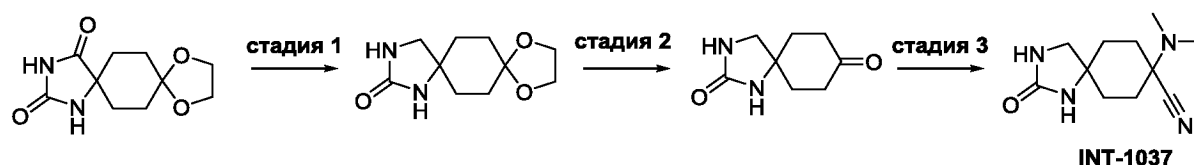
[0262] **Стадия 1: ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

5 [0263] По аналогии с способом, описанным для **INT-952** ЦИС-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-974**) был превращен в ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

10 [0264] **Стадия 2: ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

[0265] По аналогии с способом, описанным для **INT-982** стадия 2 1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он был превращен в 1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-1031**).

[0266] **Синтез INT-1037: 8-(Диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил**



[0267] **Стадия 1: 9,12-Диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-он**

[0268] Литий алюминогидрид (2,2 экв., 292 ммоль) суспендировали в ТГФ (400 мл) и суспензию охлаждали до 0 °С. Порциями добавляли 8-(диметиламино)-8-(*m*-толил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (В, 75 мг, 0,261 ммоль) (стадия 1 **INT-965**) при 0 °С. Реакционная смесь перемешивали 1,5 ч при 0 °С, затем в течение ночи при комн. темп. и затем 2 ч при 40 °С. Реакционная смесь охлаждали до 0 °С, осторожно гасили с насщ.

водн. Na_2SO_4 , добавляли EtOAc (400 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем выдерживали без перемешивания в течение 2 ч при комн. темп.. Осадок отфильтровывали и промыли с EtOAc и MeOH. Полученный твердый осадок суспендировали в метаноле и перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Осадок отфильтровывали и удаляли. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток тщательно суспендировали в воде (50 мл) при 40 °C, осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с выходом 9,12-диокса-2,4-дiazadispiro[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-он (11,4 г, 41%). Масс: m/z 213,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

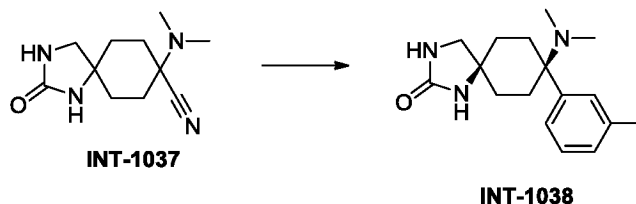
10 [0269] Стадия 2: 1,3-Диазаспиро[4,5]декан-2,8-дион

[0270] По аналогии с способом, описанным для INT-1003 стадия 3 9,12-диокса-2,4-дiazadispiro[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-он был обработан конц. водн. HCl для превращения в 1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион. Масс: m/z 169,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 [0271] Стадия 3: 8-(Диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (INT-1037)

[0272] По аналогии с способом, описанным для INT-965 стадия 1 1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион был обработан с диметиламином и калия цианидом для превращения в 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (INT-1037). Масс: m/z 223,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

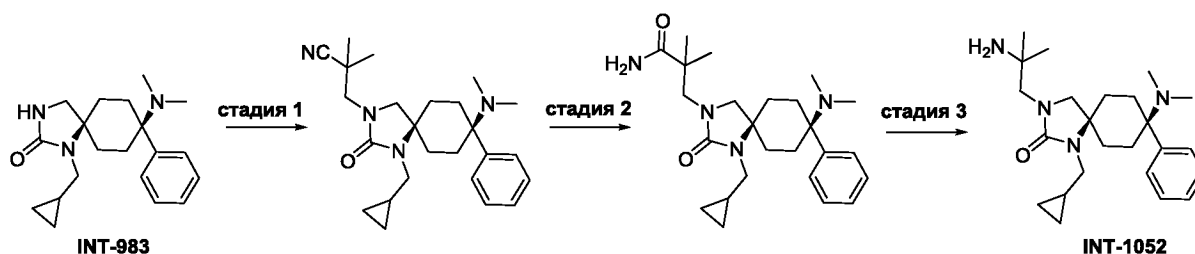
25 [0273] Синтез INT-1038: ЦИС-8-(Диметиламино)-8-(*m*-толил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0274] К суспензии 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила (200 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комн. темп. добавляли по каплям 1М бром(*m*-толил)магний в ТГФ (4 экв., 3,6 ммоль, 3,6 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп.. Добавляли дополнительная порция 1М бром(*m*-

толил)магния в ТГФ (1 экв., 0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, затем гасили с метанол/вода. Добавляли твердый NH_4Cl и ДХМ к полученной смеси и осадок отфильтровывали. Органическую фазу фильтрата отделяли и фодную фазу экстрагировали с ДХМ (3х). Объединенные органические фазы сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагель (ДХМ/MeOH, 100/0 to 65/35) с выходом ЦИС-8-(диметиламино)-8-(*m*-толил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1038) (81 мг, 31%). Масс: m/z 288,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 [0275] **Синтез INT-1052: ЦИС-3-(2-Амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



15 [0276] **Стадия 1: ЦИС-3-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил**

[0277] NaN (60% в минеральном масле) (1,76 г, 44,04 ммоль) добавляли к раствору ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-983) (3,6 г, 11,01 ммоль) в ДМСО (150 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. 2-Циано-2-метилпропил 4-метилбензолсульфонат (113 мг, 0,45 ммоль) добавляли к реакционной смеси в одной порцией. Реакционная смесь нагревали 70 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили с водой (20 мл). Органический продукт экстрагировали с EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением 2,1 г, 46 % ЦИС-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 5 % MeOH в ДХМ; Rf: 0,60).

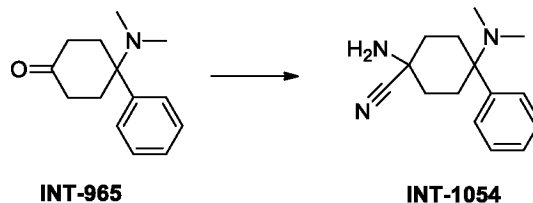
[0278] Стадия 2: ЦИС-3-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид

5 [0279] H₂O₂ (30% в воде) (8 мл) добавляли к раствору ЦИС-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (2,0 г, 4,90 ммоль) в ДМСО (50 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Раствор КОН (1,1 г, 19,6 ммоль) в воде (10 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением 0,44 г (21%) ЦИС-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид в виде липкого твердого вещества (ТСХ система: 5 % MeOH в ДХМ; R_f: 0,30) и 1,1 г ЦИС-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила также повторно изолирован (ТСХ система: 5 % MeOH в ДХМ; R_f: 0,30).

20 [0280] Стадия 3: ЦИС-3-(2-Амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1052)

25 [0281] PhI(OCOCF₃)₂ (703,5 мг, 1,636 ммоль) добавляли к раствору ЦИС-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид (410 мг, 0,962 ммоль) в смеси ацетонитрила (15 мл) и воды (15 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комн. темп.. Реакционную смесь разбавляли с водой (15 мл) и водный слой промыли с EtOAc (2x20 мл). Водный слой подщелачивали с твердым NaHCO₃ и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2x30 мл). Органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 350 мг, 91% ЦИС-3-(2-амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он в виде липкого твердого вещества (ТСХ система: 5 % MeOH в ДХМ; R_f: 0,15). Масс: m/z 399,3 (M+H)⁺.

[0282] **Синтез INT-1054: ЦИС-8-(Диметиламино)-8-(*м*-толил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



5

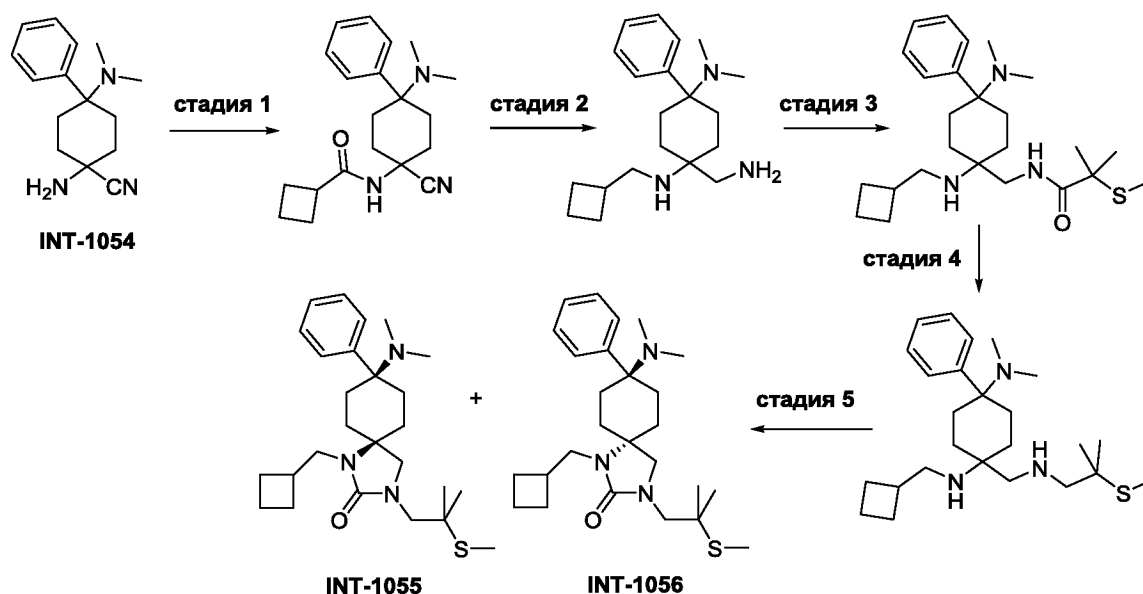
[0283] К перемешиваемому раствору 4-диметиламино-4-фенил-циклогексанона (50 г, 230,1 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли NH₄Cl (24,6 г, 460,8 ммоль) с последующим добавлением NH₄OH (400 мл) при комн. темп. и перемешивали в течение 15 мин. NaCN (22,5 г, 460,83 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 16 ч при комн. темп.. Реакционная смесь экстрагировали с ДХМ (3x750 мл). Органический слой промывали водой (750 мл), насыщенным солевым раствором (750 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ/гексан с получением неочищенного продукта 1-амино-4-диметиламино-4-фенил-циклогексанкарбонитрила (50 г, 90%) в виде почти белого твердого вещества, которое использовалось в следующей стадии без очистки. Выход: 78 % (44 г, 181 ммоль). Масс: m/z 244,2 (M+H)⁺.

10

15

[0284] **Синтез INT-1055 и INT-1056: ЦИС- и ТРАНС-3-(2-Амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

20



[0285] Стадия 1: *N*-(1-Циано-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексил)циклобутанкарбоксаимид (ЦИС-/ТРАНС-смесь)

5

[0286] К раствору 1-амино-4-диметиламино-4-фенил-циклогексанкарбонитрила (**INT-1054**) (5,0 г, 20,57 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли циклобутанкарбоновую кислоту (2,50 г, 24,69 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (10,5 мл, 61,71 ммоль, 3,0 экв.) и ТЗР (18,38 мл, 30,85 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16ч, разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали с EtOAc (2x200 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта циклобутанкарбоновой кислоты (1-циано-4-диметиламино-4-фенил-циклогексил)-амида в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс: m/z 326,3 (M+H)⁺.

10

15

[0287] Стадия 2: 1-(Аминометил)-*N*¹-(циклобутилметил)-*N*⁴,*N*⁴-диметил-4-фенилциклогексан-1,4-диамин (ЦИС/ТРАНС-смесь)

20

[0288] К суспензии LiAlH₄ (2,81 г, 73,84 ммоль, 6,0 экв.) в сухом ТГФ (25 мл) добавляли раствор циклобутанкарбоновой кислоты (1-циано-4-диметиламино-4-фенил-циклогексил)-амида (4,0 г, 12,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (35 мл) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16ч, затем гасили с

нащ. водн. Na_2SO_4 при 0 °C, добавляли избыток ТГФ и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промыли с ТГФ (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-аминометил-*N*-циклобутилметил-*N,N'*-диметил-4-фенил-циклогексан-1,4-диамин (3,0 г) в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс: m/z 316,4 ($M+H$)⁺.

[0289] Стадия 3: *N*-((1-((циклобутилметил)амино)-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексил)метил)-2-метил-2-(метилтио)пропанамид (ЦИС/ТРАНС-смесь)

[0290] К раствору неочищенного продукта 1-аминометил-*N*-циклобутилметил-*N,N'*-диметил-4-фенил-циклогексан-1,4-диамина (3,0 г, 9,23 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли 2-метил-2-метилсульфонил-пропионовой кислоты (1,23 г, 9,23 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (4,81 мл, 27,69 ммоль, 3,0 экв.) и ТЗР (8,3 мл, 13,84 ммоль, 1,5 экв., 50% раствор в EtOAc) при 0 °C и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционная смесь разбавляли с ДХМ (300 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *N*-[1-(циклобутилметил-амино)-4-диметиламино-4-фенил-циклогексилметил]-2-метил-2-метилсульфонил-пропионамида в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс: m/z 432,1 ($M+H$)⁺.

[0291] Стадия 4: *N*¹-(циклобутилметил)-*N*⁴,*N*⁴-диметил-1-(((2-метил-2-(метилтио)пропил)амино)метил)-4-фенилциклогексан-1,4-диамин (CIS/ТРАНС-mixture)

[0292] К раствору неочищенный продукт *N*-[1-(циклобутилметил-амино)-4-диметиламино-4-фенил-циклогексилметил]-2-метил-2-метилсульфонил-пропионамид (2,5 г, 5,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли $\text{BH}_3\text{xMe}_2\text{S}$ (2,75 мл, 29,0 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16ч, затем гасили с MeOH (10 мл) и 2N HCl (10 мл) при 0°C и stirred при комн. темп. в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с водой

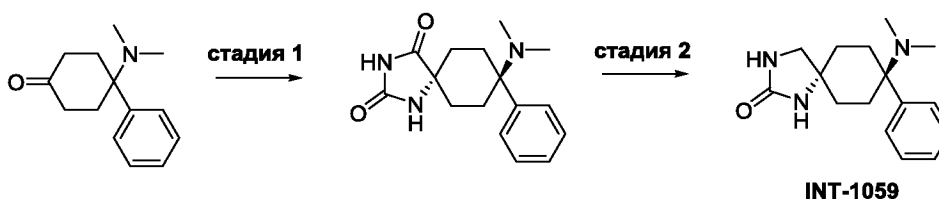
(50 мл), подщелачивали насщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с ДХМ (2x250 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *N*-циклобутилметил-*N'*,*N'*-диметил-1-[(2-метил-2-метилсульфонил-пропиламино)-метил]-4-фенил-

циклогексан-1,4-диамин в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс: m/z 418,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0293] Стадия 5: *ЦИС*- и *ТРАНС*-3-(2-Амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1055 и INT-1056)

[0294] К раствору неочищенного продукта *N*-циклобутилметил-*N'*,*N'*-диметил-1-[(2-метил-2-метилсульфонил-пропиламино)-метил]-4-фенил-циклогексан-1,4-диамина (2,0 г, 4,79 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли KOH (1,61 г, 28,77 ммоль, 6,0 экв.) в воде (60 мл) при 0 °C с последующим добавлением COCl_2 (5,84 л, 16,76 ммоль, 3,5 экв., 20% в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем подщелачивали с насщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с ДХМ (2x200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *ЦИС*-1-циклобутилметил-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонил-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1055) в виде пика 2 (45 мг) и *ТРАНС*-1-циклобутилметил-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонил-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1056) в виде пика 1 (300 мг). Масс: m/z 444,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ТРАНС), m/z 444,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (cis).

[0295] Синтез INT-1059: *ТРАНС*-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



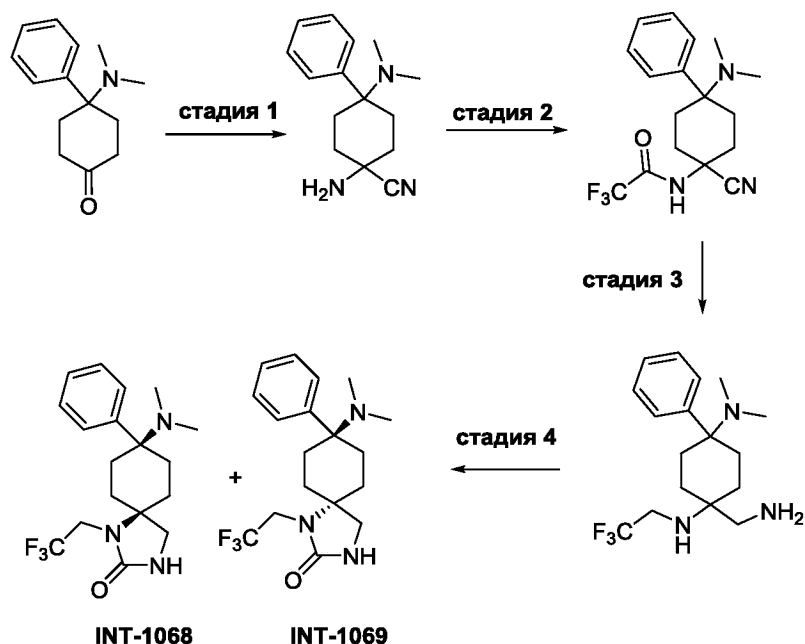
[0296] **Стадия 1: *ТРАНС*-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион**

[0297] К перемешиваемому раствору 4-диметиламино-4-фенил-циклогексанона (250,0 г, 1,15 моль, 1,0 экв.) в EtOH (2,5 л) и воды (2,1 л) добавляли (NH₄)₂CO₃ (276,2 г, 2,87 моль, 2,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин. Добавляли KCN (74,92 г, 1,15 моль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 18 ч и затем фильтровали горячим с получением белого твердого вещества, которое промывали водой (2,5 л), этанолом (1 л) и гексаном (2,5 л).
 10 Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением *ЦИС*-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazа-спиро[4,5]декан-2,4-диона (223 г, 0,776 моль, 65%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат собирали из нескольких партий (~450 г), которые содержали смесь *ЦИС* и *ТРАНС* изомеры. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество фильтровали и промывали
 15 водой (1 л) и гексаном (1 л). Твердый материал сушили при пониженном давлении с получением ~100 г смеси *ЦИС* и *ТРАНС* (главный) изомеров. Неочищенный продукт частично растворяли в горячем MeOH (600 мл) и охлаждали до комн. темп., фильтровали через спекшуюся воронку, промыли с MeOH (200 мл) далее с эфиром (150 мл) и сушили с получением *ТРАНС*-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazа-спиро[4,5]декан-2,4-диона (50 г, 0,174 ммоль, ~9-10%).
 20

[0298] **Стадия 2: *ТРАНС*-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1059)**

25 [0299] По аналогии с способом, описанным для INT-976 стадия 2 *ТРАНС*-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazа-спиро[4,5]декан-2,4-дион был обработан с LiAlH₄ для превращения в *ТРАНС*-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1059). Масс: m/z 274,2 (M+H)⁺.

30 [0300] **Синтез INT-1068 и INT-1069: *ЦИС*- и *ТРАНС*-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



[0301] **Стадия 1: 1-Амино-4-диметиламино-4-фенил-циклогексанкарбонитрил**

- 5 [0302] К перемешиваемому раствору 4-диметиламино-4-фенил-циклогексанона (50 г, 230,096 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли NH_4Cl (24,6 г, 460,8 ммоль) с последующим подавлением NH_4OH (400 мл) при комн. темп. и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли NaCN (22,5 г, 460,83 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп.. Реакционная смесь экстрагировали с ДХМ (3x750 мл). Объединенный органический слой промывали водой (750 мл), насыщенным слевым раствором (750 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ/гексан с получением неочищенного продукта 1-амино-4-диметиламино-4-фенил-циклогексанкарбонитрила (50 г, 90%) в виде почти белого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без
- 10
- 15 дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,2$ (MW расч. 244,09).

[0303] **Стадия 2: N-(1-циано-4-диметиламино-4-фенил-циклогексил)-2,2,2-трифторацетамид**

- 20 [0304] К раствору 1-амино-4-диметиламино-4-фенил-циклогексанкарбонитрила (5,0 г, 20,57 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли DIPEA (10,72 мл, 61,71 ммоль, 3,0 экв.), трифторуксусную кислоту (1,89 мл, 24,69 ммоль, 1,2 экв.) и ТЗР (18,2 мл, 30,85 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение

16 ч, затем разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали с 10 % MeOH в ДХМ (2×250 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *N*-(1-циано-4-диметиламино-4-фенил-циклогексил)-2,2,2-трифторацетамид в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺ = 339,9 (MW calc. 339,36).

[0305] Стадия 3: 1-Аминотетил-*N,N'*-диметил-4-фенил-*N*-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамин

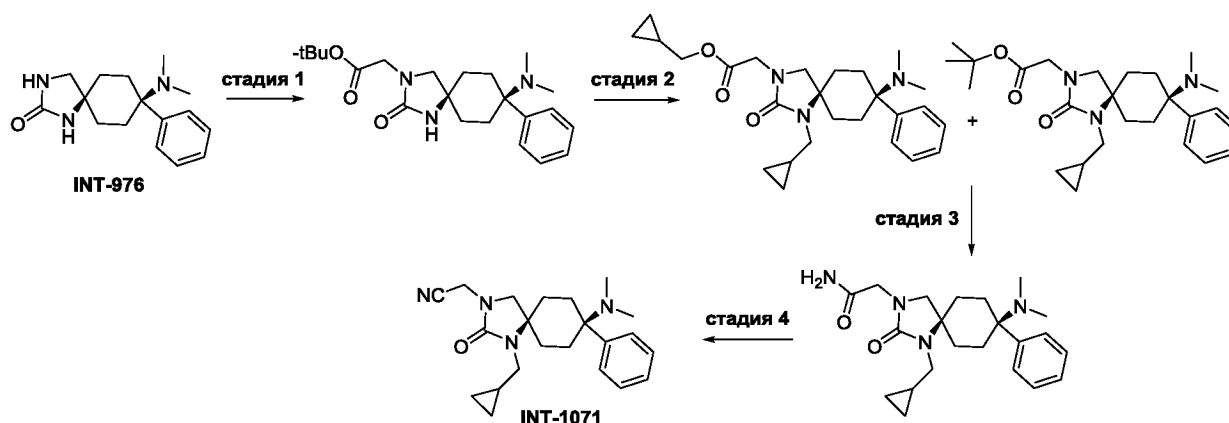
[0306] К суспензии LiAlH₄ (4,03 г, 106,19 ммоль, 6,0 экв.) в сухом ТГФ (40 мл) добавляли *N*-(1-циано-4-диметиламино-4-фенил-циклогексил)-2,2,2-трифтор-ацетамид (6,0 г, 17,69 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (100 мл) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем гасили с насщ. водн. Na₂SO₄ при 0°С, добавляли избыток ТГФ и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Полученную суспензию фильтровали через целит и осодок на фильтре промыли с 10% MeOH в ДХМ (150 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с выходом неочищенного продукта 1-аминотетил-*N,N'*-диметил-4-фенил-*N*-(2,2,2-трифтор-этил)-циклогексан-1,4-диамина (4,2 г, неочищенный продукт) в виде светло-желтого липкого материала, который непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺ = 330,0 (MW calc. 329,40).

[0307] Стадия 4: ЦИС- и ТРАНС-8-Диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-он (INT-1068 и INT-1069)

[0308] К раствору 1-аминотетил-*N,N'*-диметил-4-фенил-*N*-(2,2,2-трифтор-этил)-циклогексан-1,4-диамина (4,2 г, 12,76 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (60 мл) добавляли КОН (4,29 г, 76,56 ммоль, 6,0 экв.) в воде (120 мл) при 0 °С с последующим добавлением SOCl₂ (15,6 мл, 44,66 ммоль, 3,5 экв., 20% в толуоле) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали с насщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с ДХМ (2 × 200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *ЦИС*-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (**INT-1068**) (1,5г) (основной изомер, полярное пятно на ТСХ) и *ТРАНС*-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-он (**INT-1069**) в виде побочного изомера (неполярное пятно на ТСХ) (120 мг, 92,93% по ВЭЖХ) в виде почти белых твердых веществ. *ЦИС*-изомер: ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 356,2$ (MW расч. = 355,40). ВЭЖХ: 98,53%, Колонка: Xbridge C-18 (100 x4,6), 5мкм, Разбавитель: MeOH, Подвижная фаза: А) 0,05% TFA в воде; В) ACN скорость потока: 1мл/мин, $R_t = 5,17$ мин. $^1\text{НЯМР}$ (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,43-7,27 (м, 5H), 6,84 (с, 1H), 3,30-3,25 (м, 4H), 2,66-2,63 (д, 2H, $J = 12,72$ Гц), 1,89 (с, 6H), 1,58-1,51 (м, 2H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,33-1,23 (м, 2H).

[0309] Синтез **INT-1071**: *ЦИС*-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0310] Стадия 1: *трет*-Бутил *ЦИС*-2-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетат

[0311] К раствору *ЦИС*-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-976**) (10,0 г, 36,63 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (1,5 Л) добавляли калий *трет*-бутоксид (7,14 мг, 36,63 ммоль, 1,1 экв.) при комн. темп.. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением *трет*-бутил бромацетат (4,51 г, 40,293 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, выливали в ледяную воду и экстрагировали с EtOAc (2x700 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), насыщенным солевым раствором (400 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный

неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 1% MeOH/гексан) с выходом *ЦИС*-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-уксусной кислоты *трет*-бутилового эфира (7 г, 18,06 ммоль, 49 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 387,9$ (MW расч.=387,52).

[0312] Стадия 2: Смесь *ЦИС*-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-уксусной кислоты циклопропилметилового эфира и *ЦИС*-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-уксусной кислоты *трет*-бутилового эфира:

[0313] К раствору *ЦИС*-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-уксусной кислоты *трет*-бутилового эфира (2,0 г, 5,16 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (40 мл) добавляли 60 % мас. NaH (413 мг, 10,33 ммоль, 2 экв.) при комн. темп..

Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением бромметилциклопропана (1,74 г, 12,91 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 ч, медленно выливали в ледяную воду и экстрагировали с EtOAc (2 x 400 мл). Органический слой промывали водой (2 x 200 мл), насыщенным солевым раствором (200 мл) и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 30% EA/гексан) с выходом смеси *ЦИС*-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-уксусной кислоты циклопропилметилового эфира и *ЦИС*-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-уксусной кислоты *трет*-бутилового эфира (3:2) (1,1 г, 2,505 ммоль, 48 %) в виде светло-коричневой липкой жидкости. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 440,0, 442,0$ (MW расч.=439,59, 441,61).

[0314] Стадия 3: *ЦИС*-2-(1-Циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-ацетамид

[0315]

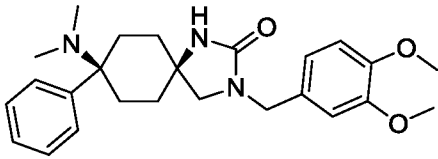
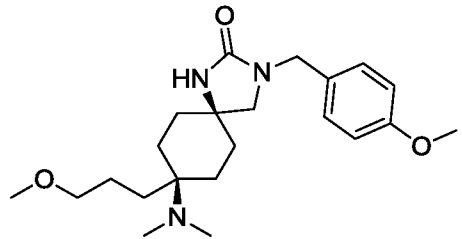
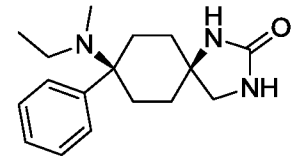
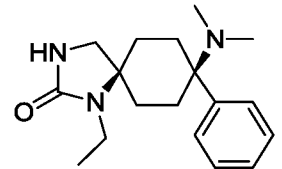
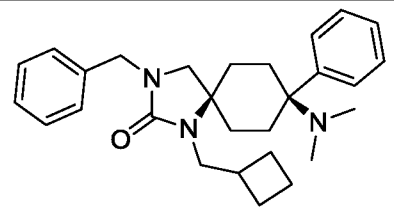
[0316] К смеси *ЦИС*-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-уксусной кислоты Циклопропилметилового эфира и *ЦИС*-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-

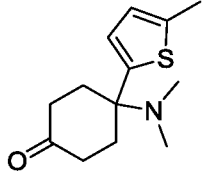
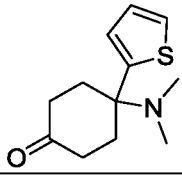
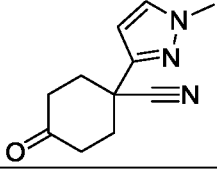
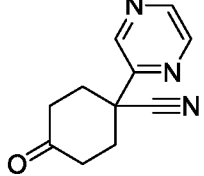
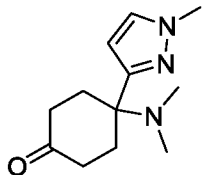
уксусной кислоты *трет*-бутилового эфира (2,0 г, 4,55 ммоль, 1,0 экв.) в сухом MeOH (5 мл) добавляли 7М NH₃ в MeOH (15 мл) и реакционная смесь перемешивали в запаянной трубе при 95 °С в течение 48 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с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

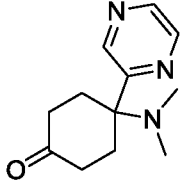
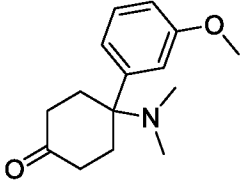
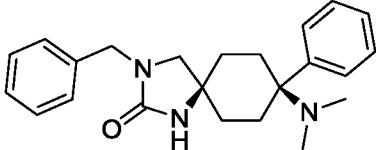
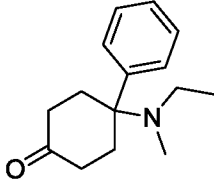
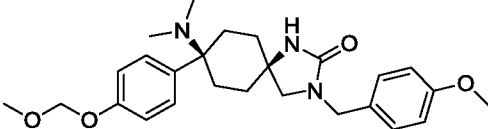
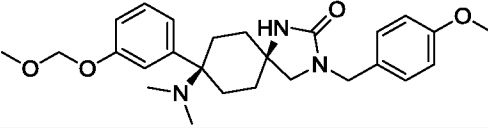
10 [0317] **Стадия 4: ЦИС-(1-Циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил) ацетонитрил (INT-1071)**

[0318] К раствору ЦИС-2-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-ацетамида (1,7 г, 4,42 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (40 мл) добавляли цианулхлорид (2,4 г, 13,28 ммоль, 3 экв.) при комн. темп.. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч, подщелачивали (pH~9) с насщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с EtOAc (2x400 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2x300 мл), насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 80% ДХМ/гексан) с выходом ЦИС-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил) ацетонитрила (1,1 г, 3,00 ммоль, 68 %) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺ = 367,3 (MW расч.=366,50).

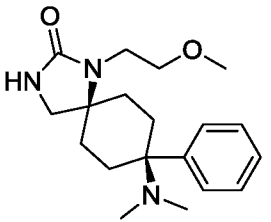
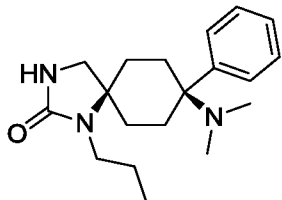
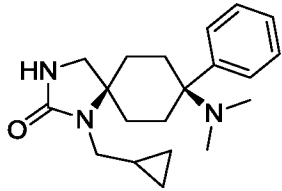
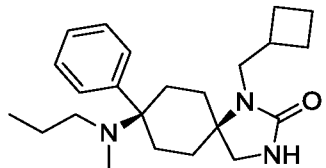
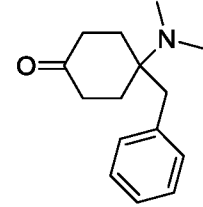
25 [0319] **Для дальнейших промежуточных соединений** синтез по аналогии с ранее описанными способами приведен в следующей таблице. Синтезы строительных блоков и промежуточных продуктов либо были описаны ранее в данной заявке, либо могут быть выполнены аналогично описанным вданном документе способам или способами, известными специалисту в данной области. Такой человек также будет знать, какие строительные блоки и промежуточные продукты должны быть выбраны для синтеза каждого типичного соединения.

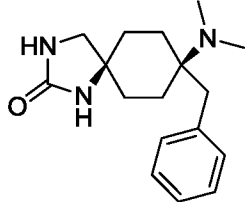
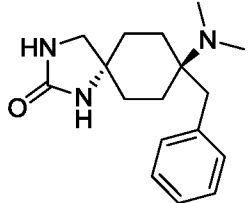
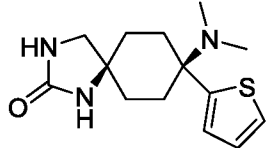
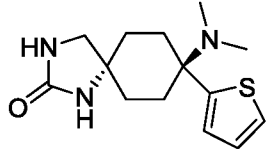
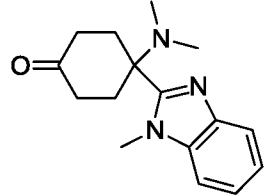
Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-794	ЦИС-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-975	424,3
INT-796	ЦИС-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-(3-метокси-пропил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974	390,3
INT-797	ЦИС-8-(этил-метил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-949	ЦИС-8-диметиламино-1-этил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	302,2
INT-950	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[фенил-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-952	432,3

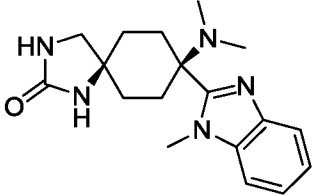
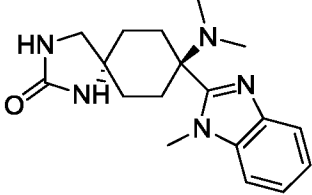
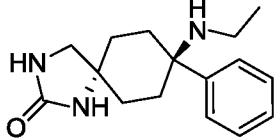
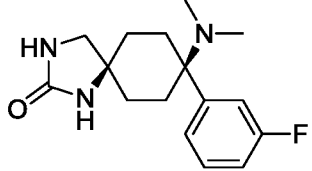
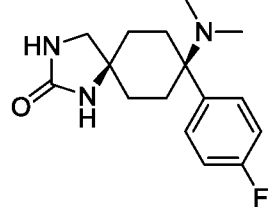
Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-954	4-диметиламино-4-(5-метил-тиофен-2-ил)-циклогексан-1-он		INT-965	238,1
INT-955	4-диметиламино-4-тиофен-2-ил-циклогексан-1-он		INT-965	224,1
INT-956	1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-циклогексан-1-карбонитрил		INT-958	204,1
INT-957	4-оксо-1-пиазин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрил		INT-958	202,1
INT-959	4-диметиламино-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-циклогексан-1-он		INT-961	222,2

Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-960	4-диметиламино-4-пиразин-2-ил-циклогексан-1-он		INT-961	220,1
INT-962	4-диметиламино-4-(3-метоксифенил)-циклогексан-1-он		INT-965	248,2
INT-963	ЦИС-3-бензил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-975	364,2
INT-964	4-(этил-метил-амино)-4-фенил-циклогексан-1-он		INT-965	232,2
INT-967	ЦИС-8-диметиламино-8-[4-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974	454,3
INT-968	ЦИС-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974	454,3

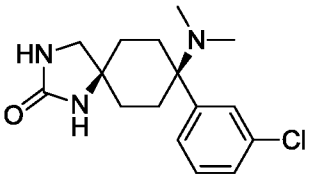
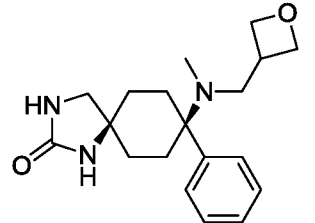
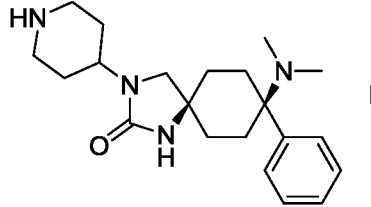
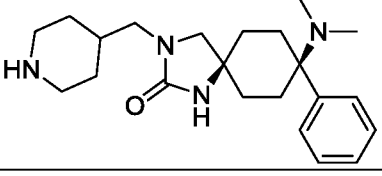
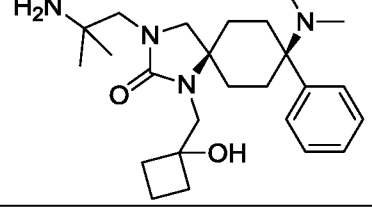
Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-969	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(4-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-971	478,3
INT-970	ЦИС-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_2017	424,3
INT-972	ЦИС-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_2017	424,3
INT-973	ЦИС-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974	412,2
INT-979	ЦИС-8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	346,2

Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-980	ЦНС-8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	332,2
INT-981	ЦНС-8-диметиламино-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	316,2
INT-983	ЦНС-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	328,2
INT-985	ЦНС-1-(циклобутил-метил)-8-(метил-пропил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-986	370,3
INT-993	4-бензил-4-(диметиламино)циклогексанон		INT-965	232,3

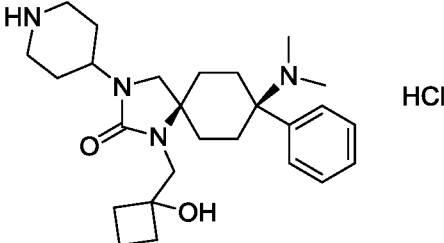
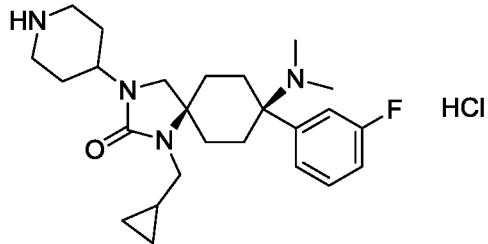
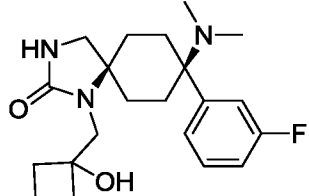
Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-994	ЦИС-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-995	ТРАНС-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-997	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	280,1
INT-998	ТРАНС-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	280,1
INT-999	4-(диметиламино)-4-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклогексанон		INT-965	272,2

Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-1000	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	328,2
INT-1001	ТРАНС-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	328,2
INT-1009	ТРАНС-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1008	274,2
INT-1024	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-977 (step 2)	292,2
INT-1025	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(4-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974, INT-977 (step 2)	292,2

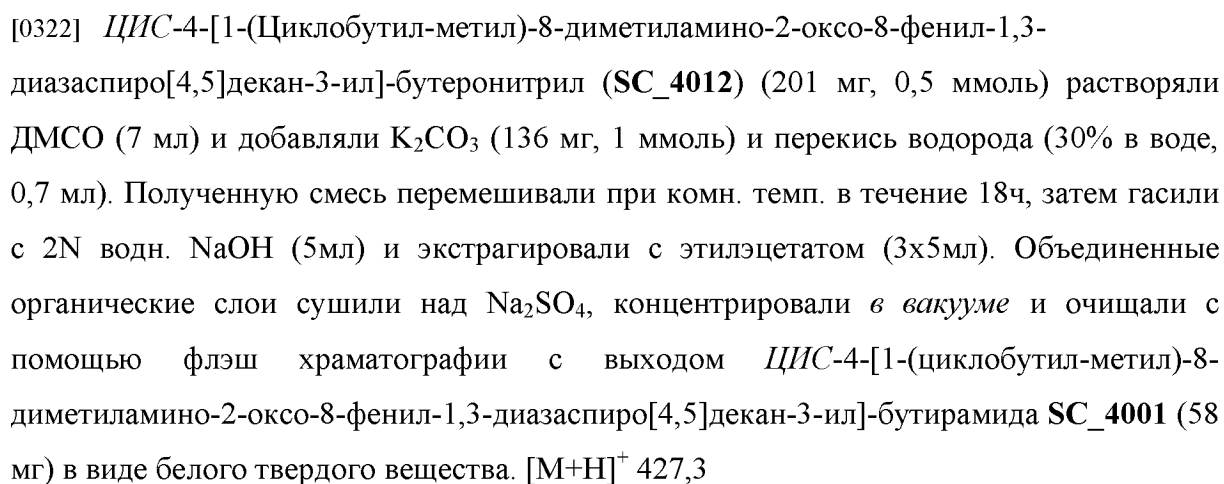
Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-1039	ЦНС-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметокси)фенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	358,2
INT-1040	ЦНС-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметил)фенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	342,2
INT-1041	ЦНС-8-(диметиламино)-8-(3-метоксифенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	304,2
INT-1042	ЦНС-8-(5-хлоротиофен-2-ил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	314,1
INT-1043	ЦНС-8-(диметиламино)-8-(3-фтор-5-метилфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	306,2

Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-1044	(ЦНС)-8-(3-хлорофенил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	308,2
INT-1047	(ЦНС)-8-(метил(оксетан-3-илметил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1026	330,5
INT-1050	(ЦНС)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_4054	357,3
INT-1051	(ЦНС)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_4058	371,5
INT-1053	(ЦНС)-3-(2-амино-2-метилпропил)-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1052	429,3

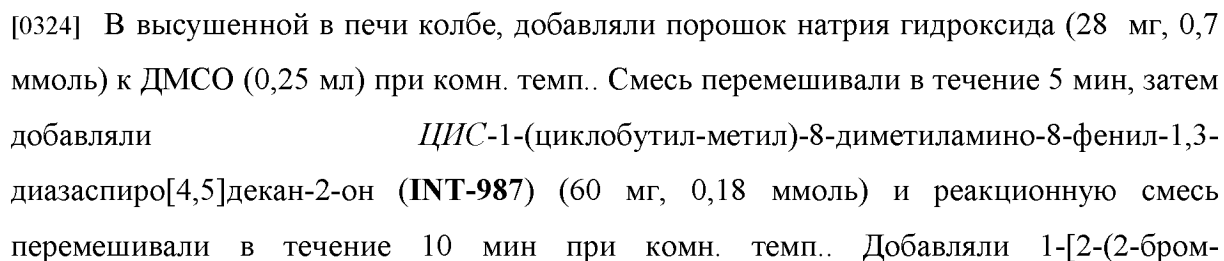
Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-1061	ТРАНС-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	328,2
INT-1063	ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1031	346,2
INT-1066	ТРАНС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-987	342,3
INT-1070	ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1068	360,2

Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-1072	ЦИС-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_4054	441,3
INT-1073	ЦИС-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_4054	429,3
INT-1074	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1031	376,2

5

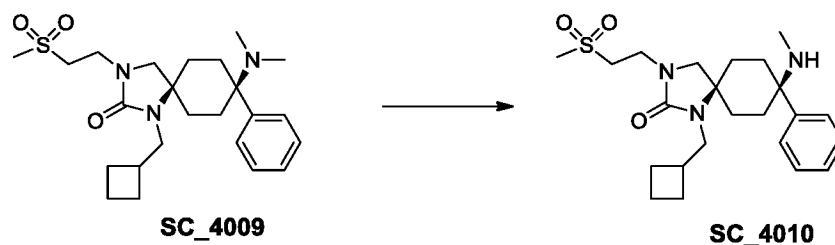


20



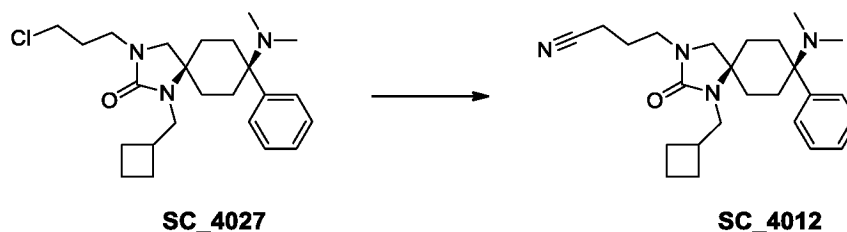
этокси)этокси]-2-метокси-этан (120 мг, 0,53 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. и в течение 2 ч при 60 °С. Добавляли воду и водный слой экстрагировали с ДХМ (3x10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с выходом *ЦИС*-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(2-метокси-этокси)-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4003**) (38 мг) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 488,3

[0325] **Синтез SC_4010: ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-метиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



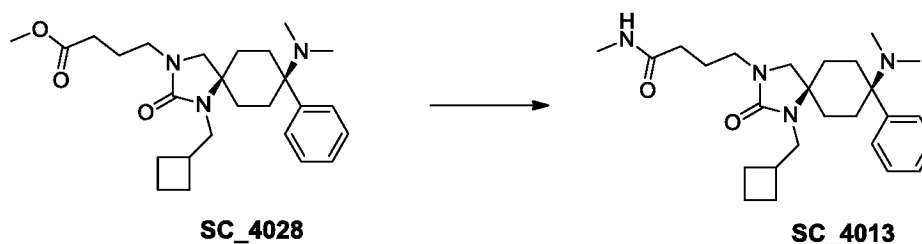
[0326] *N*-Иодсуцинимид (30 мг, 0,14 ммоль) добавляли к суспензии *ЦИС*-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4009**) (40 мг, 0,09 ммоль) в смеси ацетонитрил и ТГФ (1:1 об./об., 20 мл) при комн. темп. и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционная смесь подщелачивали с 2N водн. NaOH до pH~10 и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток интенсивно перемешивали со смесью 10% мас. водн. лимонной кислоты (5 мл) и ДХМ (10 мл) при комн. темп. в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали с 5N водн. NaOH до pH~10 и экстрагировали с ДХМ (3x10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии и преп. ВЭЖХ с получением 16 мг *ЦИС*-1-(циклобутил-метил)-8-метиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4010**). [M+H]⁺ 434,2

[0327] **Синтез SC_4012: ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-бутеронитрил**



[0328] Калия цианид (131 мг, 2 ммоль) и натрия иодид (202 мг, 1,4 ммоль) добавляли к
 5 раствору ЦИС-3-(3-хлор-пропил)-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4027**) (57мг, 1,4ммоль) в ДМСО (5мл) при комн. темп.
 и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь
 гасили с водой (5мл) и экстрагировали с этилэцетатом (5x25мл). Объединенные
 органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали
 10 с помощью флэш-хроматографии с выходом ЦИС-4-[1-(циклобутил-метил)-8-
 диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-бутеронитрила
 (**SC_4012**) (38 мг) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 409,3

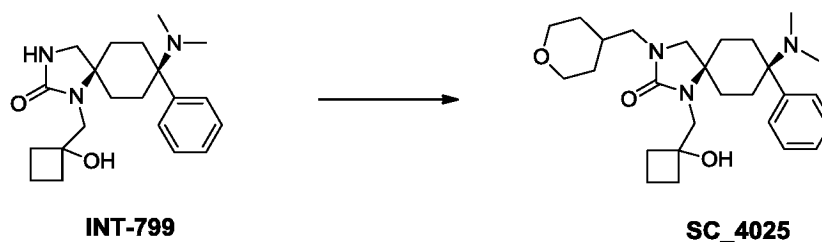
[0329] Синтез **SC_4013**: ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-
 15 фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-N-метил-бутирамид



[0330] ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
 20 diaзаспиро[4,5]декан-3-ил]-масляной кислоты метиловый эфир (**SC_4028**) (59 мг, 0,13
 ммоль) был обработан с 2М метиламином в метаноле (1,5 мл) и нагревали в течение
 100 мин при 100 °C в закрытом виае. Летучие вещества удаляли под струей азота,
 остаток помещали в 2М метиламин в метаноле (1,5мл) и нагревали в течение 50 мин
 при 120 °C в закрытом виае. Все летучие вещества удаляли под струей азота с
 25 получением неочищенного продукта, который очихали с помощью колоночной
 хроматографии с выходом 49 мг ЦИС-4-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-

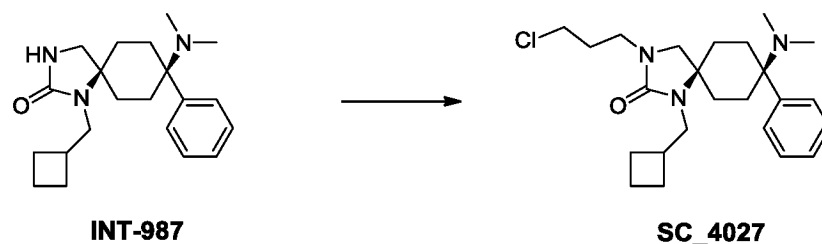
оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-*N*-метил-бутирамида (**SC_4013**) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 441,3

[0331] Синтез **SC_4025**: ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-(тетрагидро-пиран-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



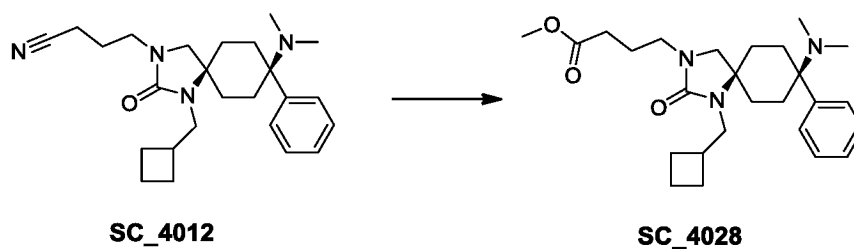
[0332] KOtBu (1M в ТГФ) (0,5 мл, 0,504 ммоль) добавляли к суспензии ЦИС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-799**) (0,15 г, 0,42 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли раствор 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана (90 мг, 0,504 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч, затем гасили с насщ. водн. NH₄Cl (5мл) и экстрагировали с этилэцетатом (2x20мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением 0,044 г ЦИС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-(тетрагидро-пиран-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4025**) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ R_f: 0,52.). $[M+H]^+$ 456,3

[0333] Синтез **SC_4027**: ЦИС-3-(3-Хлор-пропил)-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



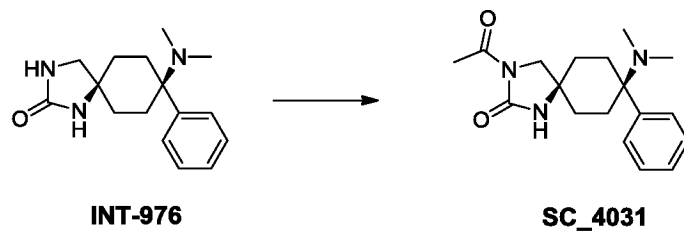
[0334] Натрия гидрид (60% суспензия в минеральном масле, 23 мг, 0,6 ммоль) добавляли к раствору ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-987**) (100 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °С и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 50 °С. Раствор 1-бром-3-хлор-пропан (0,14 мл, 1,5 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) добавляли при 50 °С и перемешивание продолжали при 80 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с холодной водой (10 мл) и экстрагировали с этилэцетатом (3x10мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с выходом ЦИС-3-(3-хлор-пропил)-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4027**) (50 мг) в виде белого порошка. [M+H]⁺ 418,3

[0335] Синтез **SC_4028**: ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-масляной кислоты метиловый эфир



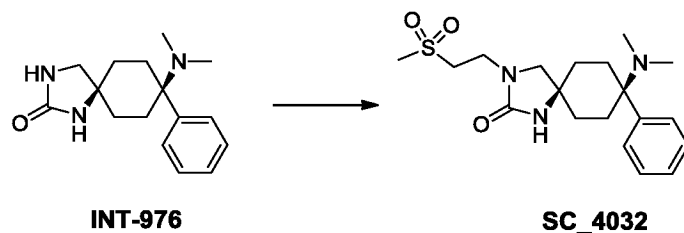
[0336] ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-бутеронитрил **SC_4012** (345мг, 0,85ммоль) растворяли в 5мл конц. HCl и перемешивали в течение 6 ч при 100 °С. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде гидрохлорида. Эту соль растворяли в MeOH/толуол и концентрировали при пониженном давлении. Последний цикл растворения / испарения повторяли, получая 380 мг ЦИС-4-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро [4,5]декан-3-ил]-масляной кислоты метиловый эфира **SC_4028**. [M+H]⁺ 442.

[0337] Синтез **SC_4031**: ЦИС-3-Ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



К смеси ЦИС-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (**INT-976**) (3,5 г, 12,83 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (3,54 г, 25,66 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (200 мл) при 0 °С добавляли ацетилхлорид (1,4 мл, 19,23 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, разбавляли с ДХМ (300 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промыли с насщ. водн. $NaHCO_3$ (100 мл), фодой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель нейтрализовали аммиаком, 5% MeOH/ДХМ) с выходом ЦИС-3-ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (**SC-4031**) в виде почти белого твердого вещества. Примечание: Эту реакцию проводили в двух параллельных партиях по весу 3,5 г и выход давали для двух объединенных партий. Выход: 63 % (5,1 г, 16,19 ммоль). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ (м.д.) = 8,05 (уш с, 1H), 7,36-7,25 (м, 5H), 3,44 (с, 2H), 2,31 (с, 5Ч, CH_3+CH_2), 1,92 (с, 6H), 1,83-1,76 (м, 4H), 1,39 (уш с, 2H). Масс: m/z 316,1 $[M+H]^+$

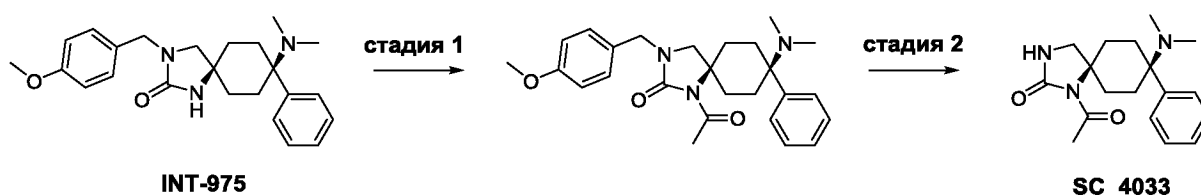
[0338] Синтез **SC_4032**: ЦИС-8-(Диметиламино)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0339] $KOtBu$ (1M в ТГФ) (1,1 мл, 0,11 ммоль) добавляли к суспензии ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-976**) (0,3 г, 0,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли 1-бром-2-(метилсульфонил)этан (0,16 г, 0,09 ммоль). Ракционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 ч, затем гасили с насщ. водн. NH_4Cl (15мл) и органический

продукт экстрагировали с ДХМ (3x20мл). Объединенные органические экстракты промыли с насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью обращенно-фазной преперативной ВЭЖХ дает 180 мг (43%) ЦИС-8-(диметиламино)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4032) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,3.). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 6,90 (уш с, 1H), 3,43 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,32 (уш м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,79-1,76 (м, 4H), 1,38-1,36 (м, 2H). Масс: m/z 380,2 [M+H]⁺

[0340] Синтез SC_4033: ЦИС-1-Ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



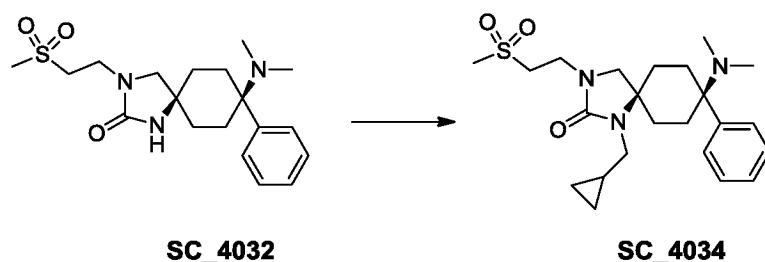
[0341] Стадия 1: ЦИС-1-Ацетил-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

[0342] К раствору ЦИС-8-диметиламино-3-(4-метокси-бензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-975) (19,5 г, 49,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (180 мл) добавляли 2,5М раствор *n*-BuLi в гексане (39,7 мл, 99,23 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Раствор ацетилхлорида (7,7 г, 99,23 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям при 0 °С. Охлаждающую бану удаляли, реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем опять охлаждали до 0 °С, гасили с водой и экстрагировали с этилэцетатом (2x200 мл). Объединенные органические экстракты промыли с насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; 30% EtOAc/гексан) с выходом ЦИС-1-ацетил-8-диметиламино-3-(4-метокси-бензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (6,1 г, 14,02 ммоль, 28%) в виде светло-желтого липкого твердого вещества. Масс: m/z 436,3 [M+H]⁺

[0343] Стадия 2: ЦИС-1-Ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он (SC 4033).

[0344] К раствору ЦИС-1-ацетил-8-диметиламино-3-(4-метокси-бензил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-он (5,0 г, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (60 мл) добавляли раствор церий(IV) аммоний нитрата (18,98 г, 34,5 ммоль, 3,0 экв.) в воде (60 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с водн. раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с этилэцетатом (2x100 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель нейтрализовали с TEA; 2/3 об./об. EtOAc/Гексан) с выходом ЦИС-1-ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (**SC_4033**) в виде почти белого твердого вещества. Выход: 61 % (4,9 г, 15,55 ммоль). ¹НЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,57 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 5H), 3,21 (с, 2H), 3,03 (т, 2Ч, J = 12,78 Гц), 2,60 (д, 2Ч, J = 13,32 Гц), 2,32 (с, 3H), 1,89 (с, 6H), 1,37-1,32 (м, 4H). Масс: m/z 316,2 [M+H]⁺

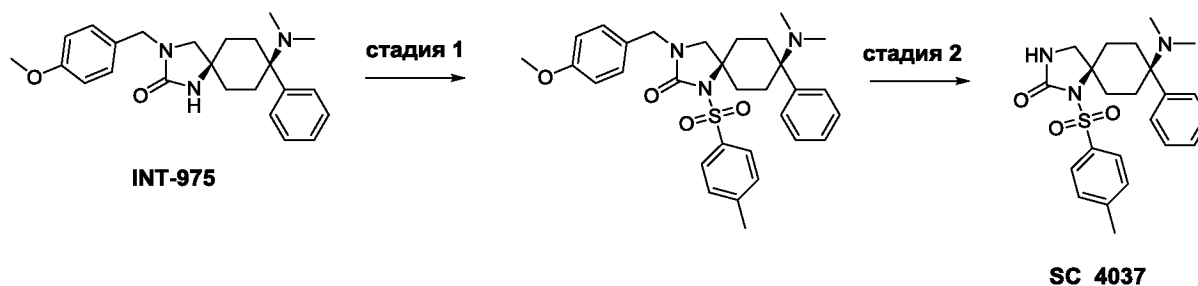
[0345] Синтез SC_4034: ЦИС--1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0346] К раствору ЦИС-8-диметиламино-3-(2-метансульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (**SC_4032**) (150 мг, 0,395 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли 60% NaH (47 мг, 1,18 ммоль, 3,0 экв.) при комн. темп. и реакцию смесь перемешивали в течение 20 мин. Бромметилциклопропан (160 мг, 1,18 ммоль, 3,0 экв.) добавляли и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; 3% MeOH/ДХМ) с выходом *ЦИС*-1-циклопропилметил-8-диметиламино-3-(2-метансульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (80 мг, 0,18 ммоль, 47%) (**SC_4034**) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,36-7,24 (м, 5H, слились с CDCl_3), 3,65 (т, 2H, $J = 6,46$ Гц), 3,27 (т, 2H, $J = 6,46$ Гц), 3,23 (с, 2H), 3,04 (д, 2H, $J = 6,7$ Гц), 2,94 (с, 3H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 2H), 2,02 (с, 6H), 1,46-1,40 (м, 4H), 1,02-0,98 (м, 1H), 0,53-0,49 (м, 2H), 0,33-0,29 (2H). Масс: m/z 434,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (MW расч. = 433,61).

10 [0347] Синтез **SC_4037:** *ЦИС*-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-тозил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он



[0348] Стадия 1: *ЦИС*-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он

[0349] *ЦИС*-8-(Диметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-

диазаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-975**) (500 мг, 1,271 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл) в атмосфере азота и раствор охлаждали до -78 °C. [Бис(триметилсилил)амино]литий (1М в ТГФ, 1,5 экв., 1,906 ммоль, 1,9 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин, затем при 0 °C в течение 30 мин. Реакционная смесь опять охлаждали до -78 °C и добавляли раствор *n*-толуолсульфонилхлорида (1,5 экв., 1,906 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционная смесь далее перемешивали 2,5 ч при -78 °C и затем температуру доводили до комн. темп. в течение ночи. Реакционная смесь гасили добавлением насщ. водн. NaHCO_3 (20 мл).

Водную фазу экстрагировали с EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические экстракты промыли с насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование градиентом ДХМ/EtOH от 100/0 до 97/3) дает 281 мг (40%) *ЦИС*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-

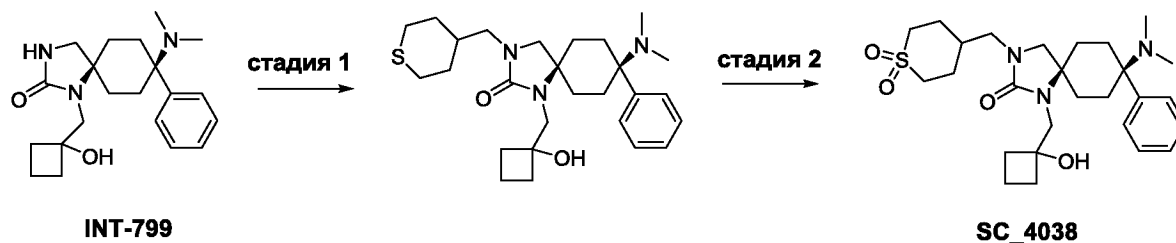
диазаспиро[4,5]декан-2-она. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,90 – 7,84 (м, 2H), 7,47 – 7,40 (м, 2H), 7,42 – 7,27 (м, 4H), 7,27 – 7,22 (м, 1H), 7,15 – 7,06 (м, 2H), 6,92 – 6,83 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,24 (с, 2H), 2,99 (ддд, 2H), 2,70 – 2,62 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,01 (с, 6H), 1,56 – 1,49 (м, 2H), 1,31 (тд, 2H). Масс: m/z 548,3 (M+H) $^+$.

[0350] Стадия 2: ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-тозил-1,3-
дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC 4037)

По аналогии с способом, описанным для **INT-982** (стадия 2) *ЦИС-8*-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он реагировал с

трифторуксусной кислотой для преобразования в ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**SC_4037**). ¹НЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,82 (д, 2Н, *J* = 8,0 Гц), 7,48 (с, 1Н), 7,40 (д, 2Н, *J* = 7,88 Гц), 7,35-7,24 (м, 5Н), 3,27 (с, 2Н), 2,97 (т, 2Н, *J* = 11,88 Гц), 2,66 (д, 2Н, *J* = 12,76 Гц), 2,39 (с, 3Н), 2,0 (с, 6Н), 1,60 (д, 2Н, *J* = 11,04 Гц), 1,38 (т, 2Н, *J* = 13,56 Гц). Масс: *m/z* 427,9 (M+H)⁺.

[0351] Синтез SC_4038: ЦИС-8-(Диметиламино)-3-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0352] Стадия 1: ЦИС-8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-((тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

[0353] NaH (60% в минеральном масле) (84,03 мг, 2,101 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору ЦИС-8-(метиламино)-8-фенил-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**INT-799**) (500 мг, 1,401 ммоль) в ДМФА (5 мл) в атмосфере аргона и полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и добавляли раствор (тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (481,5 мг, 1,681 ммоль)

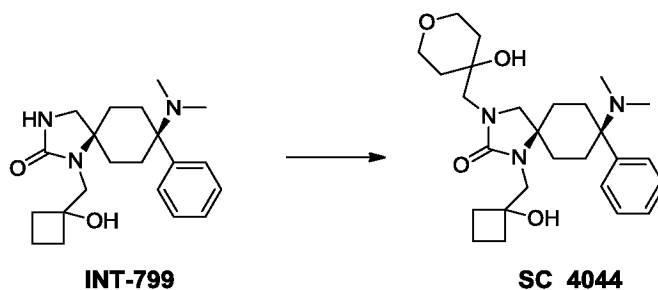
30

в ДМФА (4,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Прогресс реакции контролировался ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли с водой (50мл) и органический продукт экстрагировали с EtOAc (3x40мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонка LUNA- фенил HEXYL-C18 (150*30 мм) 5мкм, обнаружение при 215 нм, элюент 10мМ аммония бикарбонат в воде/ацетонитрил градиент от 45/55 до 2/98, скорость потока: 25 мл/мин) с получением 235 мг(35%) *ЦИС*-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ Rf: 0,63.). Масс: m/z 472,3 (M+H)⁺.

[0354] Стадия 2: *ЦИС*-8-(Диметиламино)-3-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4038)

[0355] Раствор оксона (599,53 мг, 0,975 ммоль) в воде (6 мл) добавляли к раствору *ЦИС*-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (230 мг, 0,488 ммоль) в MeOH (8 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Прогресс реакции контролировали с помощью ЖХМС. Реакционная смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 330 мг неочищенного продукта, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка LUNA- фенил HEXYL-C18 (150*30 мм) 5мкм, обнаружение при 215 нм, элюент 10мМ аммоний бикарбонат в воде/ацетонитрил градиент от 45/55 до 2/98, скорость потока: 25 мл/мин) с получением 128 мг (52%) *ЦИС*-8-(диметиламино)-3-(4-(бромметил)-1- λ 6-thiane-1,1-дион)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4038) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,53). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,37-7,25 (м, 5H), 6,01 (с, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,09-2,99 (м, 8H), 2,69-2,65 (м, 2H), 2,09-1,82 (м, 15H), 1,66-1,51 (м, 3H), 1,41-1,33 (м, 5H). Масс: m/z 504,2 (M+H)⁺.

[0356] Синтез SC_4044: ЦИС-8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он



5

[0357] NaH (0,14 г, 3,501 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляли к раствору ЦИС-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он (**INT-799**) (0,25 г, 0,700 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Раствор 1,6-диоксаспиро[2,5]октана (0,479 г, 4,200 ммоль) в ТГФ (2мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили с водой (50мл). Органический продукт экстрагировали с этилэцетатом (2x50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400mesh размер, 0-60% EtOAc в петролейный эфир как элюент) последующей обращенно-фазной препо ВЭЖХ с получением 0,180 г ЦИС-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он формиата. Формиатосу соль продукта помещали в воду (20мл), подщелачивали с твердым NaHCO₃ и экстрагировали с этилэцетатом (2x20мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,130 г (39%) ЦИС-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4044**) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f: 0,3). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,37-7,34 (м, 4H), 7,27-7,26 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,61-3,56 (м, 4H), 3,43 (с, 2H), 3,09-3,05 (м, 4H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,07-1,82 (м, 12H), 1,63-1,61 (м, 1H), 1,51-1,30 (м, 9H). Масс: m/z 472,3 (M+H)⁺.

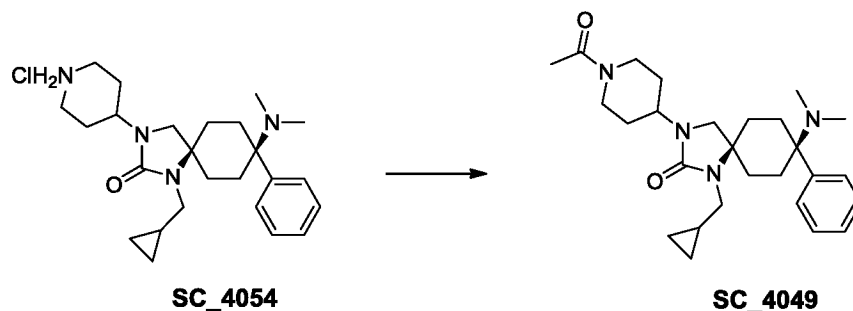
10

15

20

25

[0358] Синтез SC_4049: ЦИС-(5s,8s)-3-(1-Бензоилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

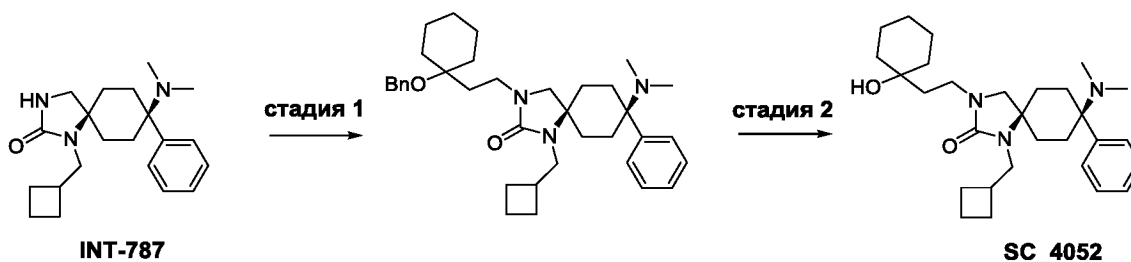


5

[0359] Триэтиламин (0,51 мл, 3,65 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорида (0,3г, 0,73ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. После 10 мин, ацетилхлорид (86мг, 1,09ммоль) добавляли по каплям при 0 °С и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NaHCO₃. Органический продукт экстрагировали с ДХМ (2x50мл), объединенный органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обатнофазно преп. ВЭЖХ с получением 0,133 г (40%) ЦИС-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4049) в виде белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,55). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,36-7,33 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 3H), 4,70-4,67 (м, 1H), 3,98-3,81 (м, 2H), 3,12-3,04 (м, 5H), 2,65-2,57 (м, 3H), 2,26 (т, 2H), 2,06-2,04 (м, 9H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,50-1,39 (м, 6H), 1,02 (м, 1H), 0,53-0,50 (м, 2H), 0,34-0,31 (м, 2H). Масс: m/z 453,3 (M+H)⁺.

20

[0360] Синтез SC_4052: ЦИС-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(1-гидроксициклогексил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



25

[0361] Стадия 1: **ЦИС-3-(2-(1-(Бензилокси)циклогексил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

5 [0362] По аналогии с способом, описанным для **SC_4034 ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-787)** регистрировал с 2-(4-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил 4-метилбензолсульфонатом для превращения в **ЦИС-3-(2-(1-(бензилокси)циклогексил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**. Масс: m/z 558,4 (M+H)⁺.

10

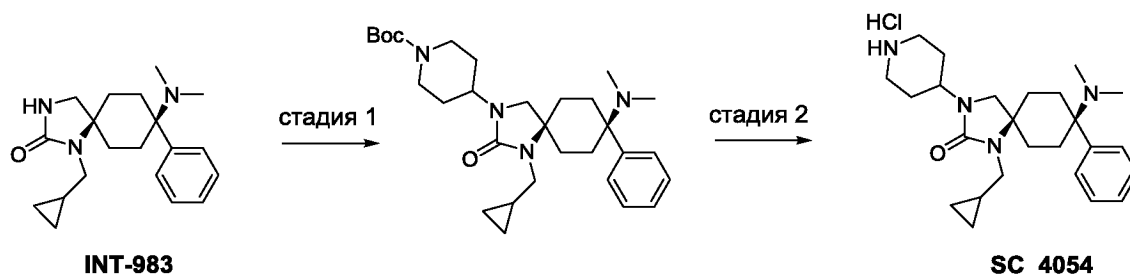
[0363] Стадия 2: **ЦИС-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(1-гидроксициклогексил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4052)**

15 [0364] Трифторуксусная кислота (20 мл) добавляли к **ЦИС-3-(2-(1-(бензилокси)циклогексил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-ону** (0,4 г, 0,71 ммоль) при комн. темп.. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насщ. водн. NaHCO₃ и органический продукт экстрагировали с дихлорметаном (3x150мл). Объединенный органический

20 экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400mesh силикагель; 4-8% MeOH в ДХМ как элюент) и последующую обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 0,112 г (40%) **ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(1-гидроксициклогексил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4052)** в виде

25 белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,45). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,62-3,49 (м, 4H), 3,17-3,13 (м, 2H), 3,09 (с, 2H), 3,01 (д, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,05-2,02 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 9H), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,53-1,43 (м, 5H), 1,38-1,35 (м, 6H). Масс: m/z 470,4 (M+H)⁺.

30 [0365] Синтез **SC_4054: ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



[0366] Стадия 1: ЦИС-трет-Бутил 4-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

5

[0367] По аналогии с способом, описанным для SC_4044 ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-983) реагировал с трет-бутил 4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат для превращения в ЦИС-трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат. Масс: m/z 511,4 (M+H)⁺.

10

[0368] Стадия 2: ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4054)

15

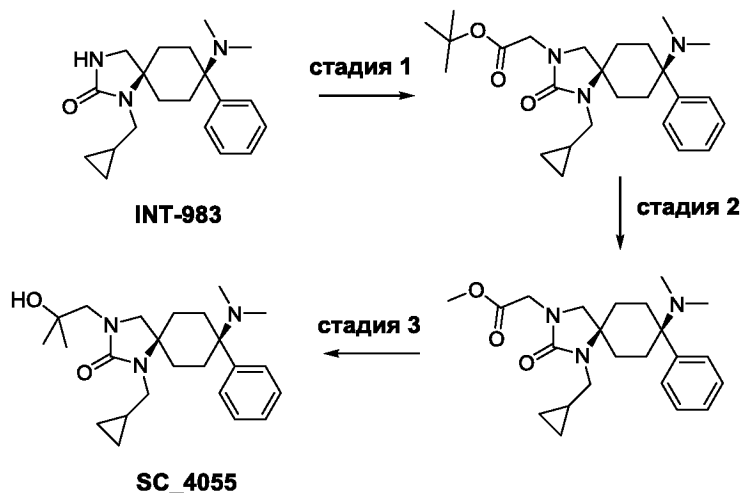
[0369] 4N HCl в диоксане (20 мл) добавляли к раствору ЦИС-трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 3,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °C в атмосфере аргона. Реакцию перемешивали при 0 °C в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорида в виде липкого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-

20

дiazаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорид (SC_4054) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,15). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,28-7,23 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,94-2,89 (м, 4H), 2,66-2,62 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 2H), 2,13 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,49-1,41 (м, 6H), 1,32-1,29 (м, 2H), 0,93-0,88 (м, 1H), 0,46-0,42 (м, 2H), 0,25-0,24 (м, 2H). Масс: m/z 411,3 (M+H)⁺.

25

[0370] Синтез SC_4055: ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



5

[0371] Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетат

10 [0372] По аналогии с способом, описанным для SC_4027 ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-983) реагировал с *трет*-бутил бромацетатом для превращения в *трет*-бутил 2-(ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетат. Масс: m/z 442,3 ($M+H$)⁺.

15 [0373] Стадия 2: Метил ЦИС-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетат

20 [0374] 4М HCl в диоксане (8 мл) добавляли к *трет*-бутил ЦИС-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетату (800 мг, 1,81 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в ДХМ и полученную смесь опять концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли с диэтиловым эфиром (5мл) с получением ЦИС-2-(8-(диметиламино)-3-оксо-8-фенил-2-азаспиро[4,5]декан-2-ил)уксусной кислоты гидрохлорида, который растворяли в метаноле (10 мл) и кипятили

25

с обратным холодильником 2 ч. Реакционная смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и насщ. водн. NaHCO₃. Органический слой отделяли и промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

5 Очиста остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-3% MeOH в ДХМ) дала 500 мг (56%) метил *ЦИС*-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетата в виде твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,20). Масс: m/z 400,3 (M+H)⁺.

10 [0375] Стадия 3: *ЦИС*-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4055)

[0376] Метилмагний бромид (3М в Et₂O, 2,1 мл, 6,25 ммоль) добавляли к раствору метил

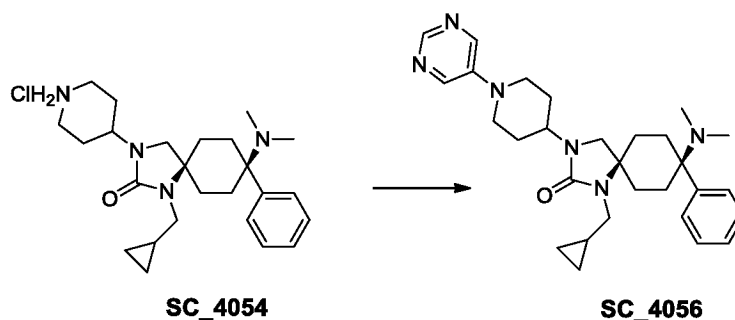
15 *ЦИС*-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетата (500 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Реакционная смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с насщ. водн. NH₄Cl и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3x25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и

20 концентрировали при пониженном давлении. Очистка полученного остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-3% MeOH в ДХМ) с последующей препаративной ВЭЖХ дала 80 мг (16%) *ЦИС*-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-

25 она (SC_4055) в виде твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,20). ¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 7,36-7,33 (м, 4H), 7,26-7,24 (м, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,30 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 4H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,18-2,13 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,37-1,31 (м, 4H), 1,03 (с, 6H), 0,92-0,91 (м, 1H), 0,46-0,43 (м, 2H), 0,26-0,23 (м, 2H). Масс: m/z 400,3 (M+H)⁺.

[0377] Синтез SC_4056: *ЦИС*-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

30



[0378] CsCO₃ (1,27 г, 3,90 ммоль) добавляли к раствору ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

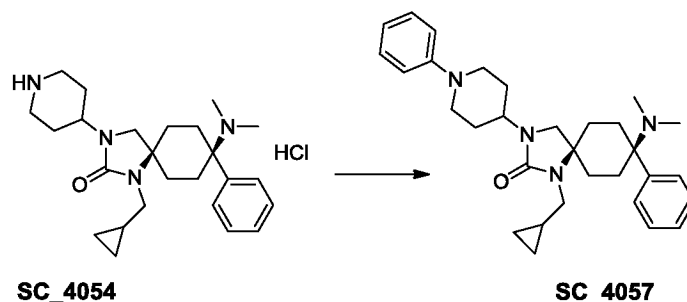
5 гидрохлорид (**SC_4054**) (0,4 г, 0,97 ммоль), XanthPhos (85 мг, 0,146 ммоль), Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,097 ммоль) и 5-бромпиридин (0,31 г, 1,95 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл).

Смесь продували аргоном в течение 5 мин и затем перемешивали в течение 16 ч при 120 °С. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с ДХМ (20 мл), фильтровали через слой

10 целита и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш размер, 5-10% метанол в ДХМ как элюент) с получением 0,4 г желаемого продукта, который далее очищали с помощью обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 172 мг (36%) ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиридин-5-ил)пиперидин-4-

15 ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4056**) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,35). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,64 (с, 1H), 8,34 (с, 2H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,78-3,76 (м, 2H), 3,09-3,06 (м, 4H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,04 (с, 6H), 1,83-1,81 (м, 2H), 1,73-1,61 (м, 2H), 1,45-1,40 (м, 4H), 1,04-1,01 (м, 1H), 0,54-0,50 (м, 2H), 0,35-0,32 (м, 2H). Масс: m/z 489,3 (M+H)⁺.

[0379] Синтез **SC_4057**: ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиридин-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он

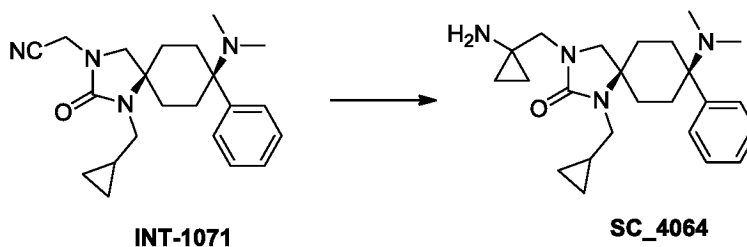


[0380] Триэтиламин (0,23 мл, 1,70 ммоль) добавляли к раствору ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-

- 5 диазаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорида (**SC_4054**) (0,35 г, 0,85 ммоль) и фенилбороновой кислоты (0,21 г, 1,70 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Меди(II) ацетат (155 мг, 0,85 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
- 10 флэш-хроматографии на силикагеле (3% MeOH/ДХМ) с получением 100 мг ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-она, который далее очищали с помощью обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 38 мг (9%) ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-она (**SC_4057**) в виде
- 15 почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,65). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,36-7,33 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 3H), 6,91 (д, 2H), 6,81 (т, 1H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,11-3,06 (м, 4H), 2,84-2,79 (м, 2H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,04 (с, 6H), 1,79-1,70 (м, 4H), 1,45-1,40 (м, 4H), 1,05-1,01 (м, 1H), 0,53-0,51 (м, 2H), 0,34-0,32 (м, 2H). Масс: m/z 487,4 (M+H)⁺.

20

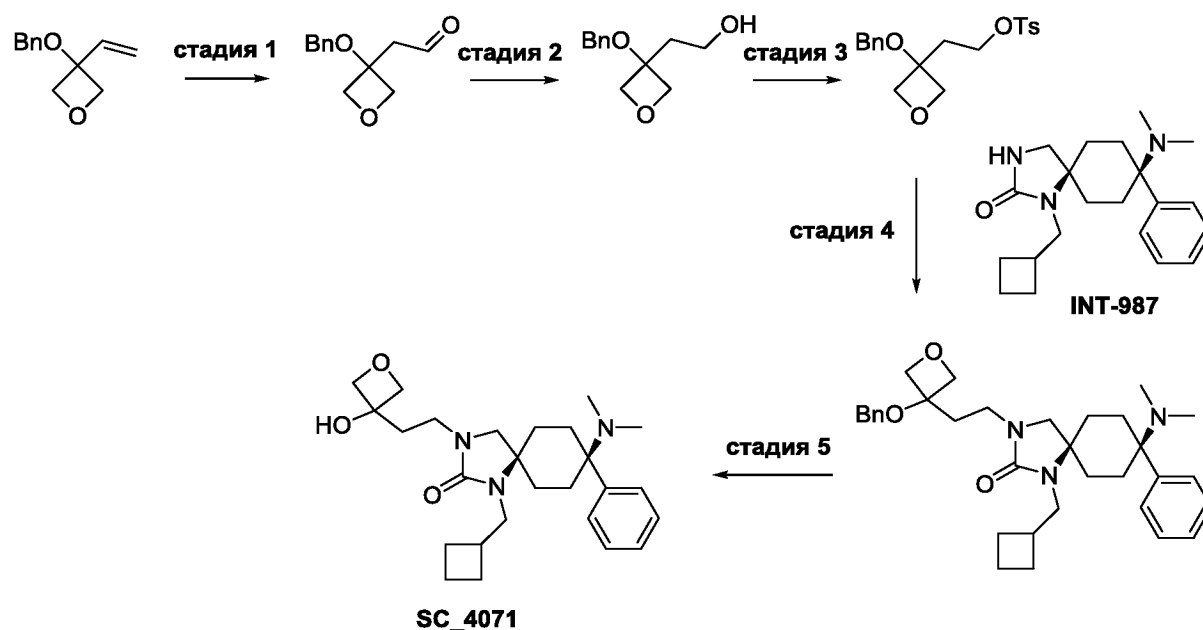
[0381] Синтез **SC_4064**: ЦИС-3-((1-Аминоциклопропил)метил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он



25

- [0382] К раствору титан изопропоксида (0,89 мл, 3,0 ммоль, 2 экв.) в сухом ТГФ (15 мл) добавляли EtMgBr (3 М в Et₂O) (2 мл, 6,0 ммоль, 4 экв.) при -78 °С и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -78 °С. Раствор ЦИС-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-ацетонитрила (**INT-1071**) (550 мг, 1,50 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям при -78°С. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин, затем нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь опять охлаждали до -78 °С, добавляли BF₃·Et₂O (0,37 мл, 3,0 ммоль, 2 экв.) и полученную смесь перемешивали при -78°С в течение 10 мин и при комн. темп. в течение 1,5 ч.
- 10 Реакционная смесь подщелачивали (pH~ 9-10) с 10% мас. водн. NaOH, перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали с EtOAc (2x250 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2x150 мл), насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 2,5% MeOH/ДХМ) с выходом ЦИС-3-(1-амино-циклопропилметил)-1-циклопропилметил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (**SC_4064**) в виде почти белого твердого вещества. Эту стадию проводили в две партии с загрузкой 550 мг и выход давали для объединенных партий. Выход: 16 % (200 г, 0,25 ммоль). ЖХ-МС: m/z [M+H]⁺ = 397,1 (MW расч. = 396,57). ¹НЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,35-7,25 (5H), 3,24 (с, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,92 (д, 2H, J = 6,48 Гц), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,19-2,07 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,75 (уш с, 2H), 1,43-1,36 (м, 4H), 0,93 (уш с, 1H), 0,46-0,36 (м, 6H), 0,25-0,23 (м, 2H).
- 20

- [0383] Синтез SC_4071: ЦИС-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
- 25



[0384] **Стадия 1: 2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)ацетальдегид**

- 5 [0385] К перемешиваемому раствору 3-аллил-3-(бензилокси)оксетана (10,0 г, 49,01 ммоль, приготовленного из 3-аллил-3-гидроксиоксетан и бензилбромид) в ацетоне (300 мл) и воде (200 мл) добавляли калия осмат(VI) дигидрат (0,61 г, 1,66 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и натрия периодат (41,93 г, 916,07 ммоль) добавляли порционно в течение 15 мин. Реакционная смесь перемешивали в течение 1 ч
- 10 при 0 °С. Реакционная смесь фильтровали и осадок на фильтре промыли с ацетоном (300 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и водный слой экстрагировали с дихлорметаном (2x300 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2x200 мл), насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.
- 15 Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш размер 30-40% EtOAc в петролейном эфире как элюент) с получением 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)ацетальдегида (4,5 г, 43%) в виде жидкости. (ТСХ система: 40% EtOAc в петролейном эфире; R_f: 0,4).

20 [0386] **Стадия 2: 2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)этанол**

[0387] К холодному перемешиваемому раствору 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этанола (4,50 г, 21,84 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли порциями NaBH₄ (1,24 г, 32,76

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с водой (30 мл), концентрировали при пониженном давлении и остаток помещали в ДХМ (150 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,0 г неочищенного продукта 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этанола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0388] **Стадия 3: 2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)этил 4-метилбензолсульфонат**

[0389] К перемешиваемому раствору 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этанола (5,0 г, 24,03 ммоль) в ДХМ (15мл) добавляли триэтиламин (13,4 мл, 96,15 ммоль) и DMAP (0,29 г, 2,40 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли порционно тозил хлорид (9,13 г, 48,07 ммоль) к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем разбавляли с насщ. водн. NaHCO₃ и органический продукт экстрагировали с ДХМ (200 мл). Органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400mesh силикагель; 20-40% EtOAc в петролейном эфире как элюент) с получением 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этил 4-метилбензолсульфоната (4,0 г, 50 % за 2 стадии) в виде почти белого твердого вещества.

[0390] **Стадия 4: ЦИС-3-(2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**

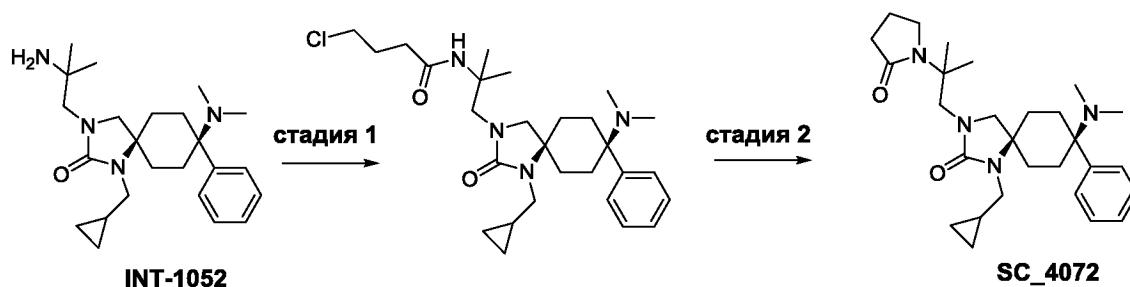
[0391] NaN (0,29 г, 7,33 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляли к раствору ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-987) (0,50 г, 1,46 ммоль) в ДМФА (15 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этил 4-метилбензолсульфонат (1,58 г, 4,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Прогресс реакции контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили с насщ. водн. NaHCO₃ (50мл). Органический продукт экстрагировали с ДХМ (2x100мл), объединенную органическую фазу сушили над безводн. Na₂SO₄ и

концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш размер 2-5% метанол в ДХМ как элюент) с получением 0,40 г (51%) ЦИС-3-(2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она в виде коричневого масла. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,6).

[0392] Стадия 5: ЦИС-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4071)

[0393] ЦИС-3-(2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (0,38 г, 0,71 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли к металлическому натрию (0,32 г, 14,31 ммоль) в жидком аммиаке (5 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78 °С, затем гасили с насыщенным раствором NH₄Cl и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2x20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш 2-5% метанол в ДХМ как элюент) с получением 0,155 г (49%) ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4071) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; Rf: 0,4). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,36-7,32 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,38-4,31 (м, 4H), 3,14-3,10 (м, 4H), 3,01 (д, 2H), 2,64-2,63 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 2,02-1,96 (м, 10H), 1,87-1,77 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 1,28 (д, 2H). Масс: m/z 442,3 (M+H)⁺.

[0394] Синтез SC_4072: ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-метил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



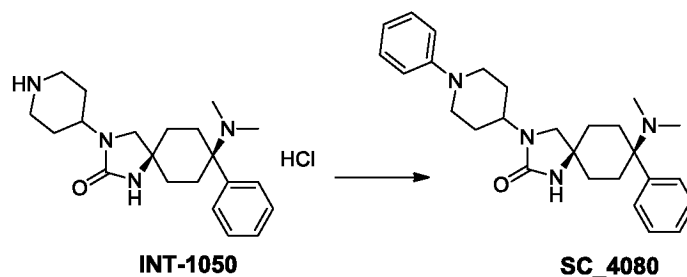
[0395] Стадия 1: ЦИС-4-Хлор-*N*-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)бутанамид

5 [0396] По аналогии с способом, описанным для SC_4049 ЦИС-3-(2-амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1052) реагировал с 4-хлорбутаноил хлоридом для
 превращения в ЦИС-4-хлор-*N*-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-
 фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)бутанамид. Масс: m/z 503,3
 10 $(M+H)^+$.

[0397] Стадия 2: ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-метил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4072)

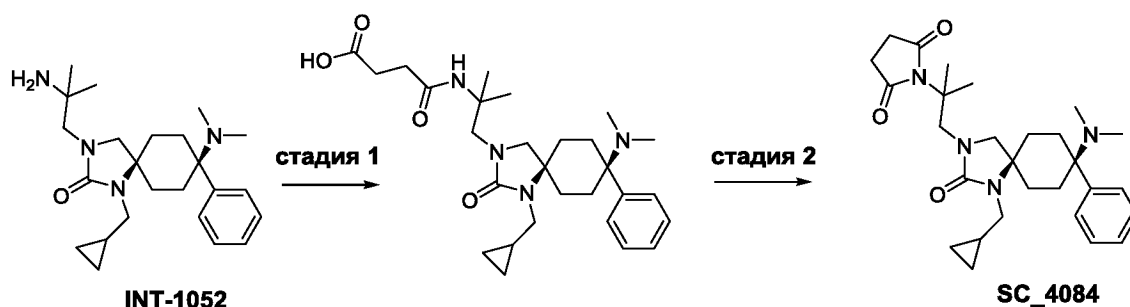
15 [0398] NaN (60% в минеральном масле) (95,62 мг, 2,390 ммоль) добавляли к раствору
 ЦИС-4-хлор-*N*-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)бутанамида (0,3 г, 0,598 ммоль) в ТГФ
 (30 мл) при 0 °C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в
 течение 4 ч, затем охлаждали до 0 °C и гасили с водой (15 мл). Органический продукт
 20 экстрагировали с EtOAc (2x30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над
 безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный
 неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель
 230-400 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной ВЭЖХ с выходом 80 мг (28%)
 ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-метил-2-(2-оксопирролидин-1-
 25 ил)пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4072) в виде белого твердого
 вещества (ТСХ система: 5 % MeOH в ДХМ; R_f: 0,30). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,37-7,32
 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 4H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,93 (д, 2H), 2,67-2,64 (м,
 2H), 2,16-2,05 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,40-1,36 (м, 4H), 1,29 (с, 6H), 0,93-0,92 (м, 1H), 0,46-
 0,44 (м, 2H), 0,26-0,24 (м, 2H). Масс: m/z 503,3 $(M+H)^+$.

30 [0399] Синтез SC_4080: ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-
 ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0400] KOtBu (94,26 мг, 0,840 ммоль) добавляли к раствору ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-она (**INT-1050**) (0,25 г, 0,70 ммоль), бромбензола (109,9 мг, 0,70 ммоль), BINAP (65,38 мг, 0,105 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (96,15 мг, 0,105 ммоль) в толуоле (40 мл). Смесь продували аргоном в течение 5 мин и перемешивали в течение 16 ч при 90 °С. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и разбавляли с ДХМ (20 мл), фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 5-10% метанол в ДХМ как элюент) с последующей обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 57 мг (18%) ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он (**SC_4080**) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,40). Условия обращенно-фазной преп. ВЭЖХ: подвижная фаза: 10мМ аммония бикарбоната в H₂O/ацетонитриле; колонка: INEкомн. темп. SIL-ODS(250*19 мм) 5мкм; градиент (%B): 0/65, 8/80, 8,1/98, 12/98, 12,1/65, 15/65; скорость потока: 18 мл/мин; разбавитель: ACN+ТГФ+MeOH+H₂O. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,36-7,30 (м, 4H), 7,23 (т, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,90 (д, 2H), 6,72 (т, 2H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,70-2,65 (м, 2H), 2,28 (уш с, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,78 (уш м, 4H), 1,68-1,60 (м, 2H), 1,57-1,55 (м, 2H), 1,34-1,31 (м, 2H). Масс: m/z 433,3 (M+H)⁺.

[0401] Синтез SC_4084: ЦИС-1-(1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)пирролидин-2,5-дион



[0402] **Стадия 1: ЦИС-4-(1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-иламино)-4-оксо-масляной кислоты**

[0403] Сукциновый ангидрид (233,3 мг, 2,330 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору ЦИС-3-(2-амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (0,58 г, 1,457 ммоль) в ДХМ (15 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с выходом 440 мг неочищенного продукта ЦИС-4-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-иламино)-4-оксо-масляной кислоты в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f: 0,35).

[0404] **Стадия 2: ЦИС-1-(1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)пирролидин-2,5-дион (SC_4084)**

[0405] Ацетил хлорид (2,2 мл) добавляли к раствору ЦИС-4-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-иламино)-4-оксо-масляной кислоты (0,44 г, 0,883 ммоль) в EtOAc (30 мл) при 0 °C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Реакционная смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, гасили с насщ. водн. NaHCO₃ и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2x30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-

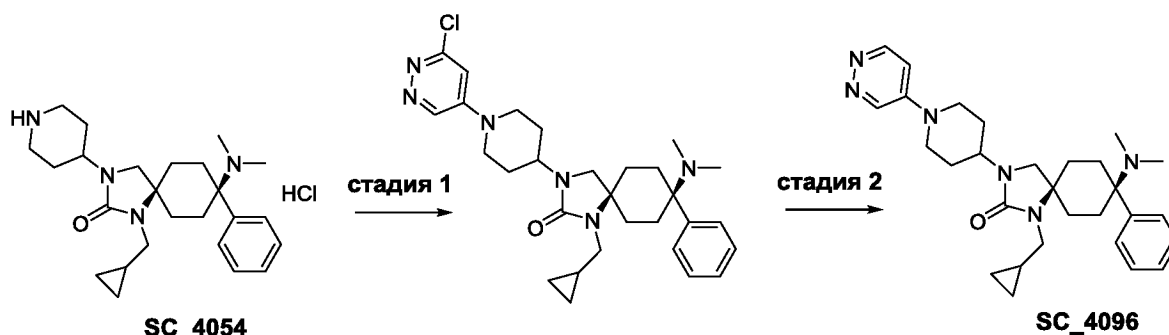
8% MeOH в ДХМ) с последующей обращенно-фазной преп ВЭЖХ с получением 50 мг (9%)

ЦИС-1-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)пирролидин-2,5-дион (SC_4084) в виде белого твердого вещества (ТСХ система: 5 % MeOH в ДХМ; Rf: 0,30). Условия

5 обращенно-фазной преп. ВЭЖХ: подвижная фаза: 10мМ аммония бикарбонат в H₂O/ацетонитрил; колонка: INEкомн. темп. SIL-ODS(250*19 мм) 5мкм; градиент (%B): 0/80, 9/90, 9,1/80, 12/80; скорость потока: 18 мл/мин; разбавитель: ACN+ТГФ+H₂O. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,35-7,34 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,34 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,87 (д, 2H), 2,66-2,64 (м, 2H), 2,43 (с, 4H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,51 (с, 6H), 1,37-1,32 (м, 4H), 0,89-0,87 (м, 1H), 0,45-0,42 (м, 2H), 0,27-0,24 (м, 2H). Масс: m/z 481,3 (M+H)⁺.

10

[0406] Синтез SC_4096: *ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он*



[0407] Стадия 1: *ЦИС-3-(1-(6-Хлорпиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он*

20 [0408] DIPEA (0,566 г, 4,3 ммоль) добавляли к раствору *ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4054)* (0,6 г, 1,4 ммоль) и 3,5-дихлорпиридазина (310 мг, 2,10 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидоне (30 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и перемешивали в течение 16 ч при 80 °С. Реакционную смесь гасили с водой и экстрагировали с EtOAc (3x20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш размер, 5-10% метанол в дихлорметаном как элюент) с получением 250 мг *ЦИС-3-(1-(6-хлорпиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1-*

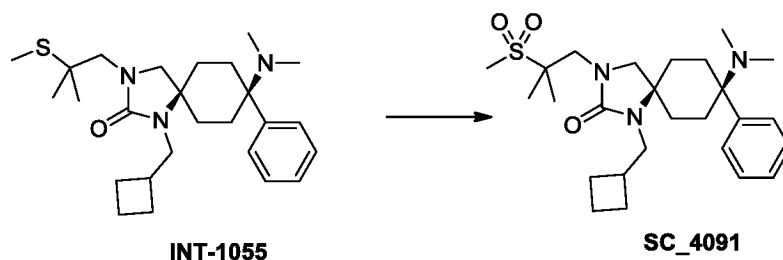
25

(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он) в виде светло-коричневого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,35).

[0409] Стадия 2: **ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4096)**

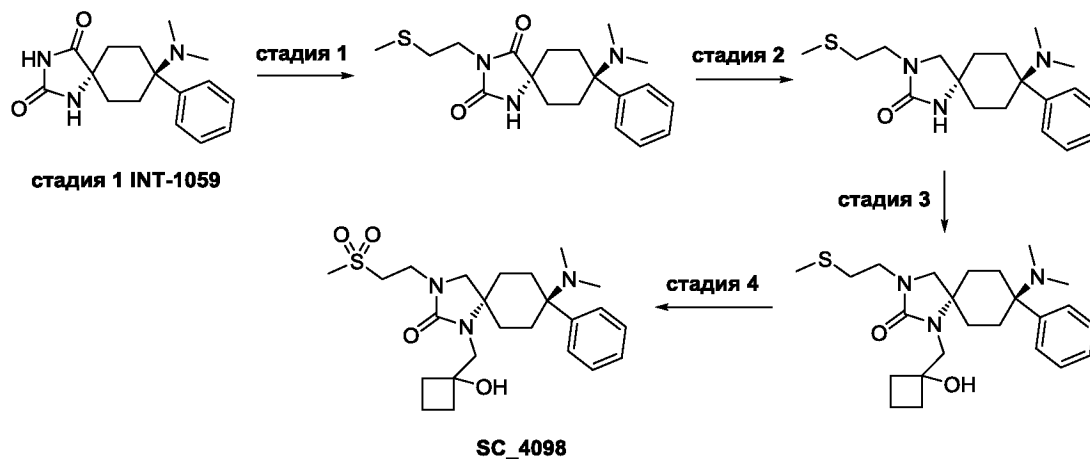
[0410] 10% Pd-C (125 мг) добавляли к раствору ЦИС-3-(1-(6-хлорпиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (0,25 г, 0,47 ммоль) и триэтиламина (96 мг, 0,95 ммоль) в этанол. Полученную смесь гидрировали под давлением баллона в течение 4ч. Реакционная смесь разбавляли с EtOH (10 мл); фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 5-10% метанол в ДХМ как элюент) и последующим очищением с помощью обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 85 мг (17%) ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4096) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,35). Условия обращенно-фазной преп. ВЭЖХ: колонка X-BRIDGE C18 (4,6x150 мм) 3,5 мкм; подвижная фаза: 10мМ аммония ацетата в вода (А)/ацетонитрил (В); градиентное время (мин)/% В: 0/5, 1,2/5, 3/55, 5/70, 7/95, 10/95, 12/100, 14/5, 16/5; скорость потока : 1 мл/мин; разбавитель: (ацетонитрил/вода). ¹H ЯМР (ДМСО): δ 8,92 (м, 1H), 8,55-8,54 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,09-4,07 (д, 2H), 3,84 (м, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,95-2,90 (м, 4H), 2,62-2,59 (д, 2H), 2,12-2,09 (т, 2H), 1,96 (с, 6H), 1,60-1,56 (м, 4H), 1,42-1,39 (м, 2H), 1,31-1,28 (м, 2H), 0,91 (м, 1H), 0,46-0,43 (м, 2H), 0,26-0,23(м, 2H). Масс: m/z 489,4 (M+H)⁺.

[0411] Синтез SC_4091: **ЦИС-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-метил-2-(метилсульфонил)пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



[0412] К раствору 1-циклобутилметил-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонил-пропил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (45 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ/Н₂O (6 мл, 5:1) добавляли оксон (119 мг, 0,19 ммоль, 1,9 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем гасили с насщ. водн. NaHSO₃, разбавляли с EtOAc (50 мл) и промыли с насщ. водн. NaHCO₃ (25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 1,5% MeOH в ДХМ) с выходом 1-циклобутилметил-8-диметиламино-3-(2-метансульфонил-2-метил-пропил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (**SC_4091**) (100 мг, 0,17 ммоль, 94%) в виде почти белого твердого вещества. ¹НЯМР при 100 °С (ДМСО-d₆, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,33-7,24 (м, 5H), 3,41 (с, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,10 (д, 2H, J = 7,04 Гц), 2,87 (с, 3H), 2,63-2,56 (м, 3H), 2,12-2,01 (м, 10H), 1,83-1,81 (м, 4H), 1,47-1,27 (м, 10H). Масс: m/z 576,0 (M+H)⁺.

[0413] **Синтез SC_4098:** *ТРАНС*-8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



[0414] **Стадия 1: ТРАНС-8-(Диметиламино)-3-(2-(метилтио)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-дион**

[0415] По аналогии с способом, описанным для SC_4034 ТРАНС-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-дион (стадия 1 INT-1059) реагировал с 1-бром-2-метилсульфонил-этаном для превращения в ТРАНС-8-(диметиламино)-3-(2-(метилтио)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-дион. Масс: m/z 362,2 ($M+H$)⁺.

[0416] **Стадия 2: ТРАНС-8-(Диметиламино)-3-(2-(метилтио)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он**

[0417] К суспензии LiAlH₄ (315 мг, 8,31 ммоль, 6,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор ТРАНС-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-диона (500 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) при 0 °С в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при кипении в течение 16 ч.

Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили с насщ. водн. Na₂SO₄ (10 мл). Полученную суспензию перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промыли с 10% MeOH в ДХМ (30 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в HCOOH (15 мл) и добавляли порционно NaBH₄ (314 мг, 8,31 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, затем подщелачивали с насщ. водн. NaHCO₃ до pH~8 и экстрагировали с EtOAc (2x50 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта ТРАНС-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (400 мг, 1,29 ммоль, 83%) в виде коричневого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+$ = 348,4 (MW расч. 347,52).

[0418] **Стадия 3: ТРАНС-8-Диметиламино-1-(1-гидрокси-циклобутилметил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-он**

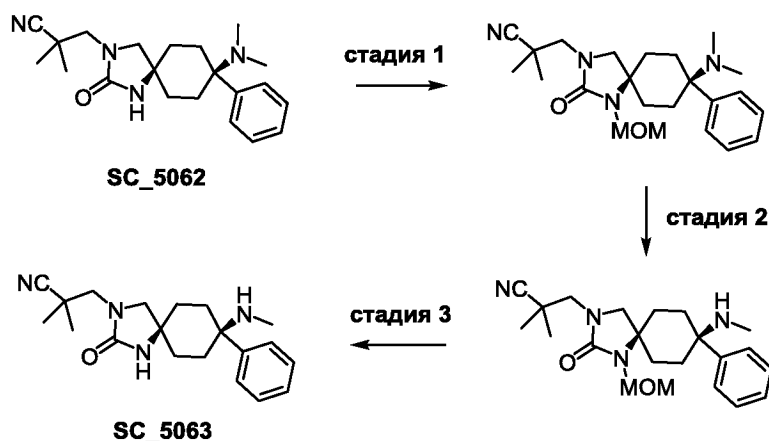
[0419] К раствору ТРАНС-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (450 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли

NaOH (363 мг, 9,07 ммоль, 7,0 экв.) при комн. темп.. Реакционная смесь нагревали до 60 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до комн. темп. и добавляли 1-окса-спиро[2,3]гексан (435 мг, 5,18 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 48 ч, затем гасили с ледяной водой (25 мл), экстрагировали с EtOAc (2x50 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 4% MeOH/ДХМ) с выходом *ТРАНС*-8-диметиламино-1-(1-гидрокси-циклобутилметил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (120 мг, 0,27 ммоль, 21%) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 432,0$ (MW расч. 431,64).

[0420] **Стадия 4: *ТРАНС*-8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4098)**

[0421] По аналогии с способом, описанным для стадии 2 **SC_4038** *ТРАНС*-8-диметиламино-1-(1-гидрокси-циклобутилметил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-он реагировал с оксоном для превращения в *ТРАНС*-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (**SC_4098**). Масс: m/z 464,3 ($M+H$)⁺. ¹НЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,39-7,28 (м, 5H), 5,35 (с, 1H), 3,59-3,56 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 4H), 2,97-2,95 (м, 3H), 2,66 (с, 2H), 2,67 (уш с, 2H), 2,59-2,56 (м, 2H), 2,00 (с, 6H), 1,77-, 1,63 (м, 6H), 1,50-1,27 (м, 5H), 1,05-0,98 (м, 1H).

[0422] **Синтез SC_5063: *ЦИС*-2,2-Диметил-3-(8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаннитрил**



[0423] **Стадия 1: ЦИС-3-(8-(Диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил**

- 5 [0424] К раствору ЦИС-3-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]дек-3-ил)-2,2-диметил-пропионитрила (**SC_5062**) (1,8 г, 5,08 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (95%, 366 мг, 15,25 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комн. темп.. Раствор метоксиметилхлорида (0,57 мл, 7,62 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли при 0 °С и полученную смесь
- 10 перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали с EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 0,2% MeOH/ДХМ) с выходом ЦИС-3-(8-(диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-
- 15 диметилпропаннитрила (700 мг, 1,75 ммоль, 34%) в виде почти белого липкого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z [M+H]⁺ = 399,3 (MW расч. = 398,54).

- 20 [0425] **Стадия 2: ЦИС-3-(1-(Метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил**

- [0426] К раствору ЦИС-3-(8-(диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (700 мг, 1,75 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли N-иодсукцинимид (590 мг, 2,63 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную
- 25

смесь разбавляли с водой (20 мл) и 1N водн. NaOH (5 мл) и экстрагировали с ДХМ (2x30 мл). Объединенные органические слои промыли с насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением ЦИС-3-(1-(метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-
 5 диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (350 мг, 0,911 ммоль, 52 %), который использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z [M+H]⁺ = 385,2 (MW расч. = 384,52).

[0427] Стадия 3: ЦИС-2,2-Диметил-3-(8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-
 10 диазаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаннитрил (SC_5063)

[0428] К раствору ЦИС-3-(1-(метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (400 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) в
 MeOH (10 мл) добавляли 2M водн. HCl (30 мл) при 0 °C и смесь перемешивали при
 15 комн. темп. в течение 16 ч. Реакционная смесь подщелачивали с 2M водн. NaOH и
 экстрагировали с ДХМ (2x25 мл). Объединенные органические слои промыли с
 насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и
 концентрировали при пониженном давлении с получением ЦИС-2,2-диметил-3-(8-
 (метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаннитрила (SC_5063)
 20 (300 мг, 0,882 ммоль, 84 %), который был 95,72% чистоты в соответствии с ВЭЖХ.
 ЖХ-МС: m/z [M+H]⁺ = 341,27 (MW расч. = 340,46). ¹HЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ
 (м.д.) = 7,42-7,19 (м, 5H), 6,78 (уш с, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 1,96-1,85 (м, 7H),
 1,66 (уш с, 2H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,25 (с, 6H).

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

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

Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
SC_4035	ЦИС-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-1-(оксетан-3-ил-метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4032	толуол-4-сульфоная кислота оксетан-3-илметилловый эфир	SC_4034	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,34-7,25 (м, 5H), 4,59 (т, 2H, 6,64 Гц) 4,35 (уш с, 2H), 3,48 (уш с, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,13 (уш с, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,67-2,65 (м, 2H), 1,97 (с, 8H), 1,41-1,30 (м, 4H).	450,1
SC_4036	ЦИС-8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4032	1-бром-3-метокси-пропан	SC_4034	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,35-7,25 (м, 5H, слились с CDCl ₃), 3,64 (т, 2H, J = 6,32 Гц), 3,44 (т, 2H, J = 6,08 Гц), 3,34 (с, 3H), 3,28-3,19 м, 6H), 2,95 (с, 3H), 2,64-2,61 (м, 2H), 2,22-2,16 (м, 2H), 2,01 (с, 6H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,29-1,27 (м, 4H).	452,3
SC_4039	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987	1,6-диоксаспиро[2,5]октан	SC_4027	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,31 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,60-3,56 (м, 4H), 3,28 (с, 2H), 3,03-3,01 (м, 4H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,49-2,46 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 10H), 1,82-1,65 (м, 4H), 1,49-1,44 (м, 2H), 1,34-1,31 (м, 6H).	456,3
SC_4040	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-тетрагидро-пиран-4-ил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат	SC_4027	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,34-7,25 (м, 5H), 3,86-3,84 (м, 2H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,91 (д, 2H), 2,66-2,62 (м, 2H), 2,14 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,66-1,58 (м, 2H), 1,46-1,23 (м, 6H), 0,91 (м, 1H), 0,44 (м, 2H), 0,24 (м, 2H).	412,3
SC_4041	ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4027 (для стадии 1), SC_4038 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 5,02 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,17-3,03 (м, 6H), 2,97-2,94 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,54-2,46 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 10H), 1,87-1,84 (м, 4H), 1,80-1,66 (м, 4H), 1,34-1,31 (м, 4H).	504,3
SC_4042	ЦИС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-тетрагидро-пиран-4-ил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат	SC_4027	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 6,05 (с, 1H), 3,87-3,84 (м, 2H), 3,74-3,73 (м, 1H), 3,36-3,35 (м, 2H), 3,24 (с, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,06-1,83 (м, 12H), 1,65-1,58 (м, 3H), 1,48-1,32 (м, 7H).	442,3
SC_4043	ЦИС-1-[[8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]-метил]-циклобутан-1-карбонитрил	SC_4032	толуол-4-сульфоная кислота 1-циано-циклобутилметилловый эфир	SC_4034	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,33-7,32 (м, 2H), 7,25 (с, 3 H), 3,69-3,66 (т, 2H, J=5), 3,41 (с, 2H), 3,30-3,25 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,67-2,64 (д, 2H, J=13,4), 2,45 (уш с, 4H), 2,19-2,08 (м, 4H), 2,02 (с, 6H), 1,46-1,39 (м, 2H).	473,2
SC_4045	ЦИС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,25 (м, 5H), 5,93 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,16-3,09 (м, 6H), 2,98-2,95 (м, 2H), 2,70-2,66 (м, 2H), 2,06-2,03 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,89-1,87 (м, 6H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,45-1,31 (м, 5H).	520,3
SC_4046	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,26 (м, 5H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,17-3,03 (м, 8H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,32-2,04 (м, 12H), 1,46-1,39 (м, 4H), 1,02-0,99 (м, 1H), 0,54-0,50 (м, 2H), 0,34-0,30	460,3

Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
				SC_4038 (для стадии 2)	(м, 2H).	
SC_4047	ЦИС-8-диметиламино-3-(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,07 (с, 2H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,64-2,61 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 6H), 1,97 (с, 6H), 1,88-1,85 (м, 4H), 1,66-1,61 (м, 1H), 1,50-1,29 (м, 5H).	490,3
SC_4049	ЦИС-3-(1-Бензоил-пиперидин-4-ил)-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4054	бензоилхлорид	SC_4048	¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,40-7,34 (м, 7H), 7,30-7,27 (м, 3H), 4,79 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,78 (уш м, 1H), 3,90-3,05 (м, 5H), 2,80-2,77 (уш м, 1H), 2,65 (д, 2H), 2,27 (т, 2H), 2,05 (с, 6H), 1,82-1,62 (м, 3H), 1,46-1,41 (м, 5H), 1,04-0,99 (м, 1H), 0,53-0,50 (м, 2H), 0,33-0,30 (м, 2H).	515,4
SC_4050	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4054	изоникотиноилхлорид гидрохлорид	SC_4048	¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,67-8,66 (м, 2H), 7,36-7,35 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 3H), 7,25-7,24 (м, 2H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,65-3,62 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 5H), 2,82 (т, 1H), 2,67-2,65 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,05 (с, 6H), 1,86-1,84 (м, 1H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,46-1,39 (м, 5H), 1,03-0,99 (м, 1H), 0,53-0,50 (м, 2H), 0,34-0,33 (м, 2H).	516,3
SC_4051	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	1,6-диоксаспиро[2,5]октан	SC_4044	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,33 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,60-3,53 (м, 4H), 3,32 (м, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,91 (д, 2H), 2,67 (д, 2H), 2,15 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,49-1,44 (м, 2H), 1,40-1,31 (м, 6H), 0,95-0,90 (м, 1H), 0,46-0,43 (м, 2H), 0,30-0,21 (м, 2H).	442,3
SC_4053	ЦИС-3-[(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-метил]-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4058	ацетилхлорид	SC_4048	¹ H ЯМР (ДМСО d ₆): δ 7,35-7,34 (м, 4H), 7,25 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,15 (с, 2H), 2,97-2,90 (м, 5H), 2,68-2,64 (м, 2H), 2,19-2,13 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 9H), 1,76 (м, 1H), 1,59-1,52 (м, 2H), 1,43-1,31 (м, 4H), 1,03-0,87 (м, 3H), 0,45-0,44 (м, 2H), 0,25-0,24 (м, 2H).	467,3
SC_4058	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	трет-бутил 4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1)	SC_4034 (для стадии 1), стадия 2 SC_4054 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО d ₆): δ 7,37-7,34 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 3,13 (с, 2H), 2,91-2,87 (м, 6H), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,39-2,33 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,58-1,54 (м, 1H), 1,47-1,30 (м, 6H), 0,98-0,88 (м, 3H), 0,46-0,42 (м, 2H), 0,26-0,22 (м, 2H).	425,3
SC_4059	ЦИС-3-(1-Бензоил-пиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	трет-бутил 4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1), бензоил хлорид (стадия 3)	SC_4054 (для стадий 1,2), SC_4048	¹ H ЯМР (ДМСО d ₆): δ 7,42-7,23 (м, 10H), 6,67 (уш с, 1H), 4,51 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,75 (м, 1H), 2,34 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,77 (м, 4H), 1,55-1,35 (м, 6H).	461,3

Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
				(для стадии 3)		
SC_4060	ЦИС-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	изоникотиноил хлорид гидрохлорид	SC_4054 (для стадий 1,2), SC_4048 (для стадии 3)	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 8,64-8,62 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 6H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,67 (уш с, 1H), 4,50 (д, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 3H), 2,78 (т, 1H), 2,36-2,33 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,61-1,52 (м, 3H), 1,49-1,35 (м, 3H).	462,3
SC_4061	ЦИС-3-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	ацетилхлорид	SC_4054 (для стадий 1,2), SC_4048 (для стадии 3)	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,36-7,23 (м, 5H), 6,68 (уш с, 1H), 4,40 (д, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,05-2,99 (м, 3H), 2,32 (м, 3H), 1,95-1,92 (м, 9H), 1,78-1,76 (м, 4H), 1,50-1,46 (м, 3H), 1,33-1,30 (м, 3H).	399,3
SC_4062	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,33 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 4H), 2,97-2,92 (м, 4H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,18-2,13 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,87-1,84 (м, 4H), 1,38-1,31 (м, 4H), 0,94-0,91 (м, 1H), 0,47-0,43 (м, 2H), 0,26-0,24 (м, 2H).	490,3
SC_4063	ЦИС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	трет-бутил бромацетат (стадия 1), метилмагний бромид (стадия 3)	SC_4055	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 7,37-7,33 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,91-1,83 (м, 3H), 1,63-1,61 (м, 1H), 1,45-1,42 (м, 2H), 1,36-1,32 (м, 3H), 1,04 (с, 6H).	430,3
SC_4066	ЦИС-8-диметиламино-1,3-бис(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	1-бром-2-метилсульфонил-этан	SC_4003	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,40 – 7,32 (м, 4H), 7,30 – 7,23 (м, 1H), 3,52 (т, 2H), 3,46 – 3,31 (м, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,72 – 2,63 (м, 2H), 2,11 – 2,01 (м, 2H), 1,99 (с, 6H), 1,45 – 1,36 (м, 4H).	380,2
SC_4067	ЦИС-N-[1-[[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-метил]-циклопропил]-ацетамид	SC_4064	ацетилхлорид	SC_4048	[0375] ¹ H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,98 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 5H), 3,25 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,89 (д, 2H), J = 6,48 Гц), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,16-2,07 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,67 (с, 3H), 1,44-1,36 (м, 4H), 0,91 (уш с, 1H), 0,62-0,42 (м, 6H), 0,25-0,23 (м, 2H).	439,1
SC_4068	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4058	5-бром-2-(трифторметил)пиримидин	SC_4056	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 8,52 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,37-7,33 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,96-2,75 (м, 4H), 2,73-2,65 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 1,98 (с, 6H), 1,65 (м, 1H), 1,65-1,63 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 4H), 1,20-1,17 (м, 2H), 0,94 (м, 1H), 0,46-0,44 (м, 2H), 0,26-0,24 (м, 2H).	503,4

Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
SC_4069	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-8-фенил-3-[(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1051	5-бромпиримидин	SC_4056	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 8,52 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,37-7,33 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,72 (уш с, 1H), 3,82-3,79 (м, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,90-2,89 (м, 2H), 2,72-2,69 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,79-1,69 (м, 5H), 1,64-1,61 (м, 2H), 1,35 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H).	449,3
SC_4070	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-8-фенил-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1050	5-бромпиримидин	SC_4056	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,52 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 7,36-7,30 (м, 4H), 7,24-7,22 (м, 1H), 6,71 (уш с, 1H), 3,90-3,88 (м, 2H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,00 (с, 2H), 2,84-2,79 (м, 2H), 2,28 (уш с, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,78 (уш м, 4H), 1,66-1,55 (м, 4H), 1,34-1,33 (м, 2H).	435,3
SC_4072	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[2-метил-2-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1052	4-хлорбутаноил хлорид (стадия 1)	SC_4048 (стадия 1), описанная процедура (стадия 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 4H), 3,16 (с, 2H), 2,92 (д, 2H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,19-2,07 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,79-1,75 (м, 2H), 1,37-1,29 (м, 4H), 1,26 (с, 6H), 0,93-0,92 (м, 1H), 0,47-0,42 (м, 2H), 0,27-0,24 (м, 2H).	467,3
SC_4073	<i>ЦИС</i> -1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо-[1,2]тиазолидин-2-ил)-2-метил-пропил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1052	3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (стадия 1)	SC_4072	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 4H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,93 (д, 2H), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,40-1,36 (м, 4H), 1,29 (с, 6H), 0,93-0,92 (м, 1H), 0,46-0,44 (м, 2H), 0,26-0,24 (м, 2H).	503,3
SC_4074	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)-метил]-3-[2-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	2-(4-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил 4-метилбензолсульфонат	SC_4052	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,34 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,28 (уш с, 1H), 3,61-3,51 (м, 4H), 3,25 (с, 2H), 3,22-3,18 (м, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,06-2,03 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,91-1,83 (м, 2H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,57-1,50 (м, 2H), 1,47-1,29 (м, 9H).	486,4
SC_4075	<i>ЦИС</i> -1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987	4-аллил-4-(бензилокси)тетрагидро-2H-тиопиран	SC_4071	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 4,76 (с, 1H), 3,16-3,10 (м, 6H), 3,01 (д, 2H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,02-1,82 (м, 14H), 1,80-1,65 (м, 5H), 1,58 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 2H), 1,28-1,26 (м, 2H).	518,3
SC_4076	<i>ЦИС</i> -3-[(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-метил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1051	ацетилхлорид	SC_4048	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 6,72 (уш с, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,96-2,91 (м, 1H), 2,86-2,81 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,32 (м, 2H), 1,95-1,92 (м, 9H), 1,79-1,68 (м, 5H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,36-1,34 (м, 2H), 1,05-1,01 (м, 1H), 0,98-0,92 (м, 1H).	413,3
SC_4077	<i>ЦИС</i> -8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-1-(2-оксо-2-пирролидин-1-ил-этил)-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4032	2-хлор-1-пирролидин-1-ил-этанон	SC_4003	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,38 – 7,30 (м, 4H), 7,29 – 7,22 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,53 – 3,48 (м, 5H), 3,35 – 3,27 (м, 5H), 2,96 (с, 3H), 2,67 – 2,59 (м, 2H), 1,98 – 1,87 (м, 10H), 1,77 (п, 2H), 1,44 – 1,34 (м, 4H).	491,3
SC_4078	<i>ТРАНС</i> -8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-	INT-1059	1-бром-2-метилсульфонил-этан	SC_4003	¹ H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц при 100 °C), δ (м.д.) = 7,35-7,24 (м, 5H), 6,43 (с, 1H), 3,50 (т, 2H, J = 6,46 Гц), 3,31-3,22	380,2

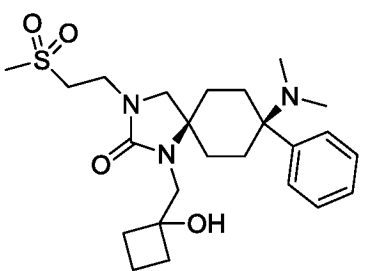
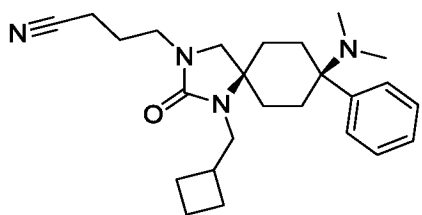
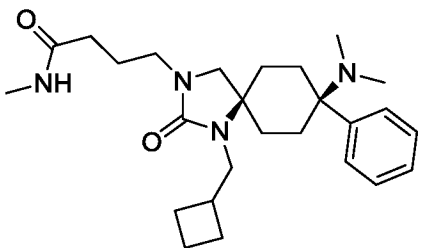
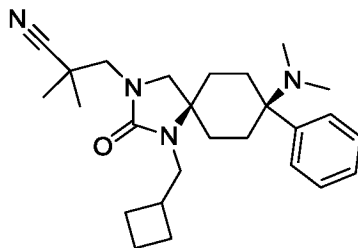
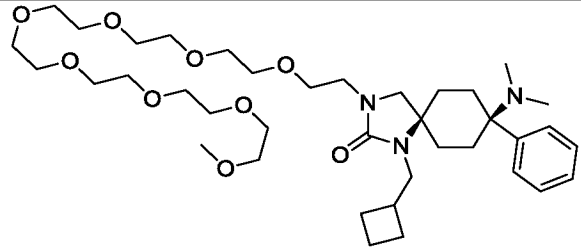
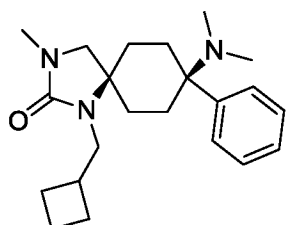
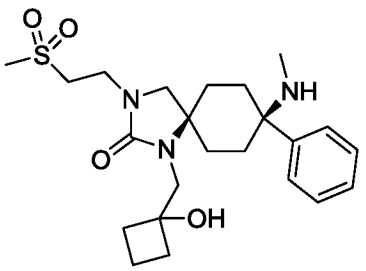
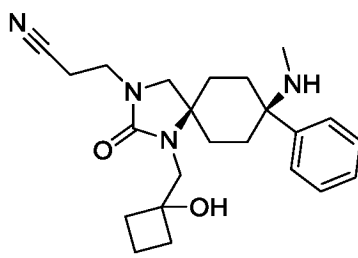
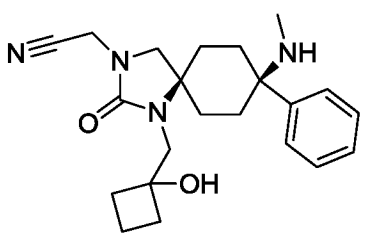
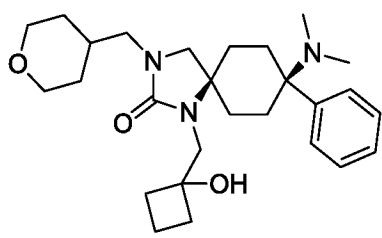
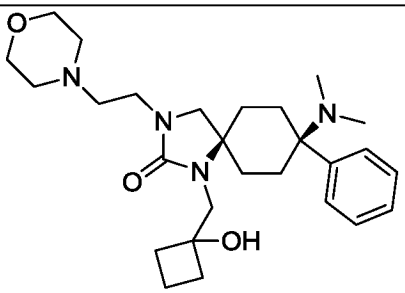
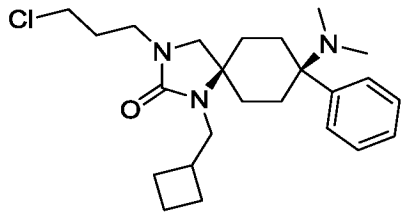
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
	диазаспиро[4,5]декан-2-он				(м, 4H), 2,95 (3H, слились с ДМСО-вода), 2,17 (уш с, 2H), 1,99 (уш с, 8H), 1,72 (уш с, 2H), 1,45-1,39 (м, 2H).	
SC_4079	ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[2-(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	4-аллил-4-(бензилокси)тетрагидро-2H-тиопиран	SC_4071	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,33 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,13 (уш с, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,20-3,11 (м, 4H), 3,07 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,05-2,01 (м, 4H), 1,97(с, 6H), 1,89-1,85 (м, 8H), 1,64-1,60 (м, 3H), 1,43-1,32 (м, 4H).	534,3
SC_4081	ЦИС-N-[2-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-ацетамид	INT-1052	ацетилхлорид	SC_4048	1H ЯМР (CDCl3, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,53 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 3,28 (с, 2H), 3,08-3,04 (м, 4H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,03 (с, 6H), 1,87 (с, 3H), 1,51-1,41 (м, 4H), 1,35 (с, 6H), 1,02 (уш с, 1H), 0,53-0,51 (м, 2H), 0,33-0,32 (м, 2H).	441,3
SC_4082	ЦИС-N-[2-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-амид метансульфоновой кислоты	INT-1052	метансульфонилхлорид	SC_4048	1H ЯМР (CDCl3, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,34-7,25 (м, 5H), 6,16 (с, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,10-3,05 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 2H), 2,03 (с, 6H), 1,51-1,43 (м, 4H), 1,37 (с, 6H), 1,01-0,99 (м, 1H), 0,52-0,50 (м, 2H), 0,32 (м, 2H).	477,2
SC_4083	ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[2-(3-гидрокси-оксетан-3-ил)-этил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	3-(бензилокси)-3-винилоксетан	SC_4071	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,36-7,33 (м, 4H), 7,26-7,25 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,39 (д, 2H), 4,33 (д, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,17-3,14 (м, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,91-1,86 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,43-1,40 (м, 4H), 1,38-1,31 (м, 1H).	458,3
SC_4085	ЦИС-N-[2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-ацетамид	INT-1053	ацетилхлорид	SC_4048	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,48 (с, 1H), 7,32 (м, 5H), 5,95 (с, 1H), 3,29-3,26 (м, 4H), 3,06 (с, 2H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,05-1,99 (м, 4H), 1,93 (с, 6H), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,60-1,59 (м, 1H), 1,43-1,26 (м, 5H), 1,13 (м, 6H).	471,3
SC_4086	ЦИС-N-[2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-амид метансульфоновой кислоты	INT-1053	метансульфонилхлорид	SC_4048	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,35-7,25 (м, 5H), 6,90 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,68-2,66 (м, 3H), 2,08-2,03 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,47-1,31 (м, 7H), 1,21 (с, 6H).	507,1
SC_4087	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридин-3-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4054	3-бромпиридин	SC_4056	1H ЯМР (ДМСО d6): δ 8,26 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,35-7,27 (м, 4H), 7,25-7,23 (м, 2H), 7,17-7,15 (м, 1H), 3,80 (д, 2H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,29-3,27 (м, 1H), 3,13 (с, 2H), 2,91 (д, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,64-2,62 (м, 1H), 2,14 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,72-1,68 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 2H), 1,44 (т, 2H), 1,32 (д, 2H), 0,94-0,90 (м, 1H), 0,47-0,44 (м, 2H), 0,28-0,25 (м, 2H).	488,4
SC_4088	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-	INT-1063	1-бром-2-метилсульфонил-	SC_4032	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,44 – 7,36 (м, 1H), 7,18 (д,	452,2

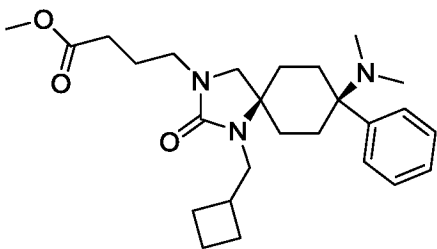
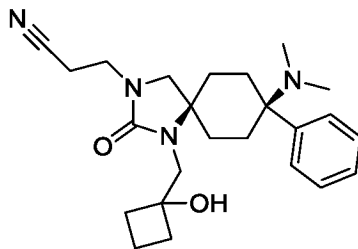
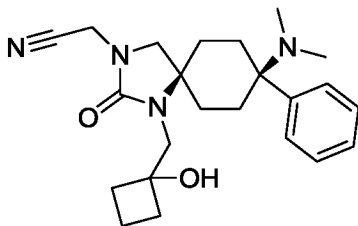
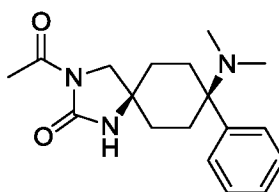
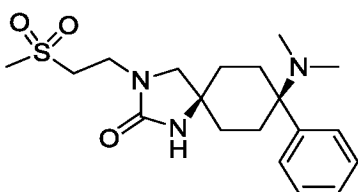
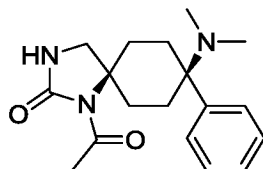
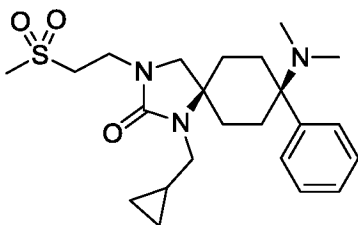
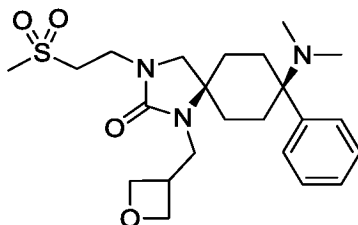
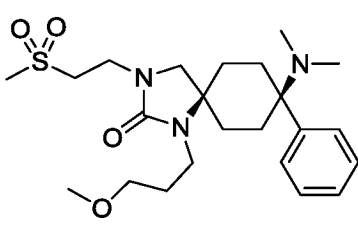
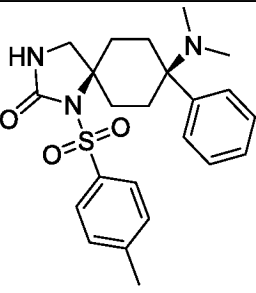
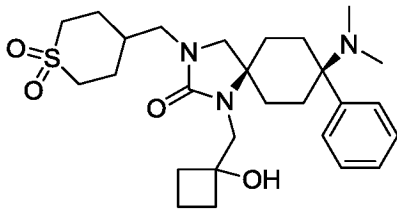
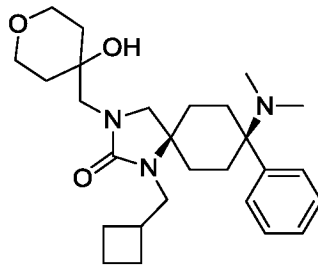
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
	диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он		этан		¹ H, 7,15 (дт, 1H), 7,10 (тд, 1H), 3,51 (т, 2H), 3,32 (т, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,93 (д, 2H), 2,68 – 2,60 (м, 2H), 2,18 – 2,10 (м, 2H), 2,00 (с, 6H), 1,45 – 1,33 (м, 4H), 0,93 (тдд, 1H), 0,50 – 0,41 (м, 2H), 0,31 – 0,22 (м, 2H).	
SC_4089	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридин-4-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он	SC_4054	4-бромпиридин	SC_4056	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,09-8,08 (д, 2H), 7,33-7,30 (м, 4H), 7,24-7,23 (м, 1H), 6,77-76 (д, 2H), 3,98-3,96 (д, 2H), 3,80 (м, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,91-2,84 (м, 4H), 2,62-2,59 (м, 2H), 2,15-2,10 (м, 2H), 1,94 (м, 6H), 1,59-1,56 (м, 4H), 1,42-1,37 (м, 2H), 1,33-1,29 (м, 2H), 0,91-0,90 (м, 1H), 0,46-0,43 (м, 2H), 0,26 (м, 2H).	488,4
SC_4090	ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[2-метил-2-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он	INT-1053	4-хлорбутаноилхлорид (стадия I)	SC_4072	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,09 (с, 2H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,12 (т, 2H), 2,07-2,03 (м, 4H), 1,96 (с, 6H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,63-1,61 (м, 1H), 1,45-1,43 (м, 2H), 1,41 (м, 3H), 1,35-1,31 (м, 6H).	497,4
SC_4092	ТРАНС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонил-пропил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он	INT-1056	-	SC_4091	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,44-7,29 (м, 5H), 3,38 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,64 (д, 2H, J = 12,24 Гц), 2,60 (д, 2H, J = 7,24 Гц), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,90 (с, 6H), 1,73-1,49 (м, 6H), 1,42-1,33 (м, 6H), 1,27 (с, 6H).	476,3
SC_4093	ЦИС-8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо-[1,2]тиазолидин-2-ил)-2-метил-пропил]-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он	INT-799	3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (стадия I)	SC_4072	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,18-3,13 (м, 4H), 3,10 (с, 2H), 2,68-2,64 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 6H), 1,96 (с, 6H), 1,90-1,84 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,47-1,44 (м, 2H), 1,41-1,35 (м, 3H), 1,32 (с, 6H).	533,3
SC_4094	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он	INT-1063	1,6-диокса Spiro[2,5]октан	SC_4044	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,34-7,29 (м, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,74-3,71 (м, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,06 (д, 2H), 2,59 (д, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,05 (с, 6H), 1,58 -1,49 (м, 4H), 1,47-1,42 (м, 4H), 1,02 (м, 1H), 0,54-0,51 (м, 2H), 0,33-0,31 (м, 2H)	460,3
SC_4095	ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-он	INT-1072	5-бромпиримидин	SC_4056		519,3
SC_4097	ЦИС-2-[8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-1-ил]-N,N-диметил-ацетамид	SC_4032	2-хлор-N,N-диметил-ацетамид	SC_4003	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,35 (д, 4H), 7,29 – 7,22 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,32 (т, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,64 (д, 2H), 2,02 – 1,86 (м, 8H), 1,44 – 1,35 (м, 4H).	465,3
SC_4099	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-(1-	INT-1073	5-бромпиримидин	SC_4056		507,3

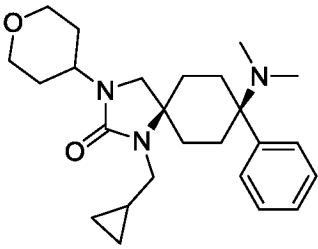
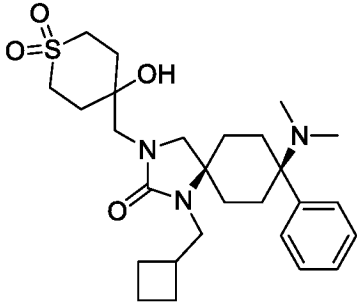
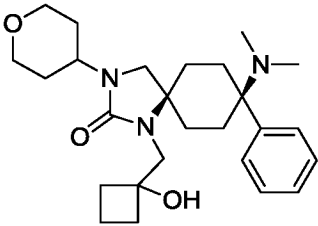
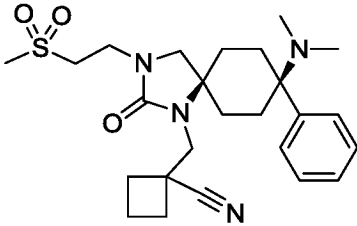
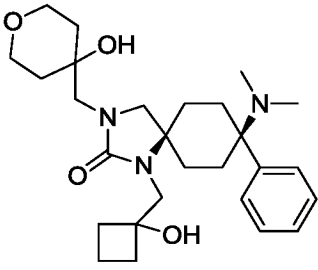
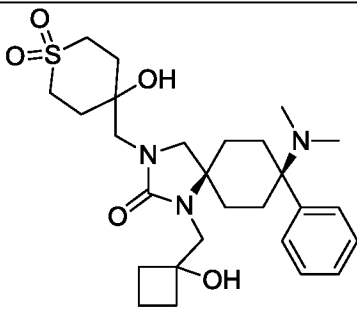
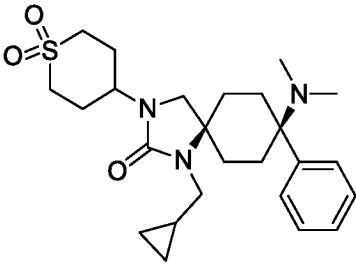
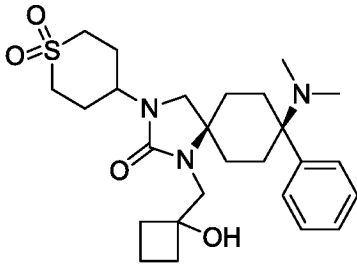
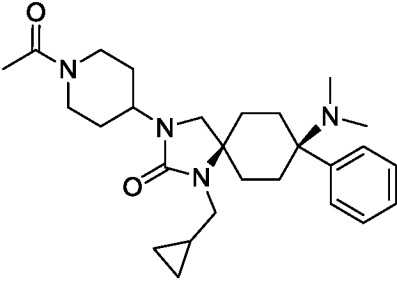
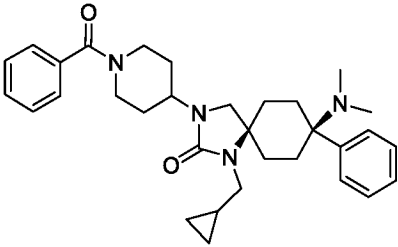
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
	пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3- дiazаспиро[4,5]декан-2-он					
SC_4100	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(3- фторфенил)-8-(метиламино)-3-(2- (метилсульфонил)этил)-1,3- diazаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4088		SC_4010		438,2
SC_4101	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8- (диметиламино)-3-((1- гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3- diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	1-оксаспиро[2,3]гексан	SC_4044		
SC_4102	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)- 3-((4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро- 2H-тиопиран-4-ил)метил)-1-((1- гидроксициклобутил)метил)-1,3- diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1074	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)		
SC_4103	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-(3-фторфенил)- 1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4- гидрокситетрагидро-2H-пиран-4- ил)метил)-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1074	1,6-диоксаспиро[2,5]октан	SC_4044		
SC_4104	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8- (диметиламино)-8-(3-фторфенил)-3-((4- гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H- тиопиран-4-ил)метил)-1,3- diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1063	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)		
SC_4105	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8- (диметиламино)-3-(оксетан-3-илметил)-8- фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	3-(бромметил)оксетан	SC_4032		
SC_4106	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-((S)-1- (тиофен-3-ил)пропан-2-ил)-1,3- diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	(R)-1-(тиофен-3-ил)пропан-2- ил метансульфонат	SC_4032		398,2
SC_4107	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3- бис((1- (трифторметил)циклопропил)метил)-1,3- diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	(1- (трифторметил)циклопропил) метил 4- метилбензолсульфонат	SC_4032		
SC_4108	ЦИС-8-(Диметиламино)-1,3-бис((1- фторЦиклопропил)метил)-8-фенил-1,3- diazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	(1-фторциклопропил)метил 4- метилбензолсульфонат	SC_4032		
SC_4109	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-	INT-983	(3-(бромметил)оксетан-3-	SC_4032		

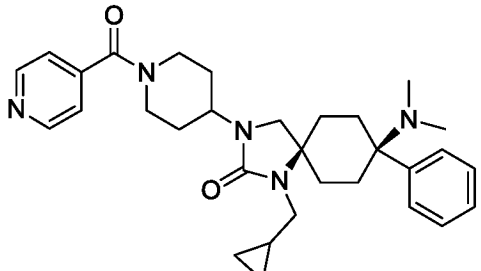
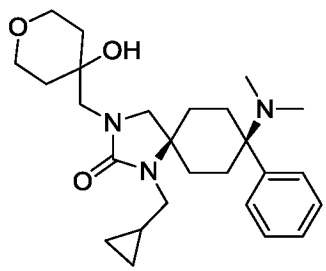
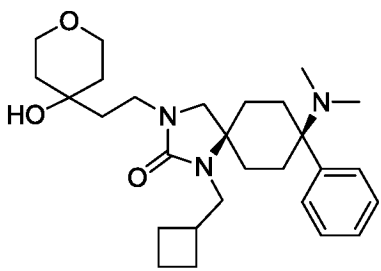
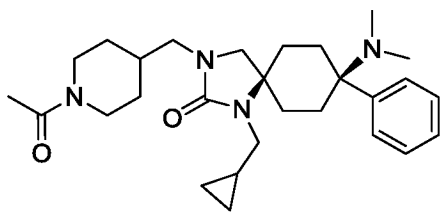
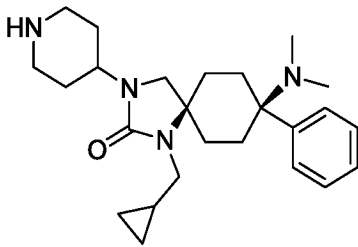
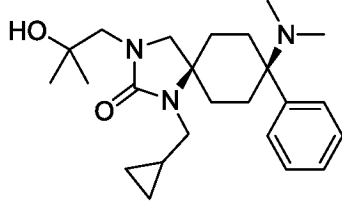
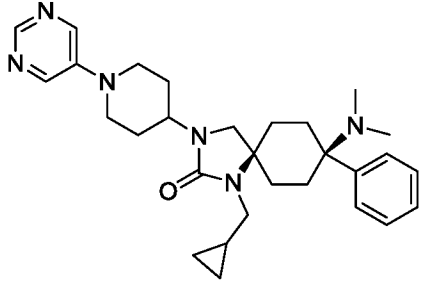
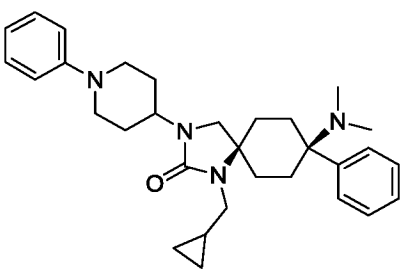
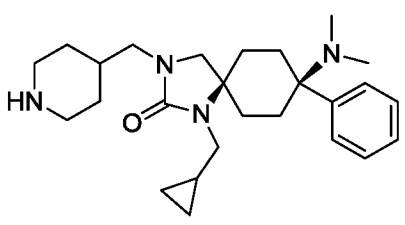
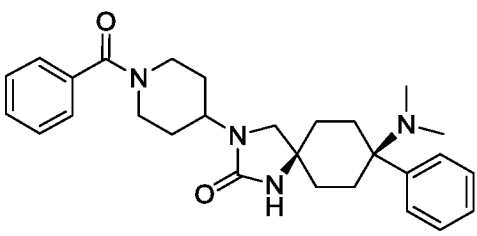
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
	(диметиламино)-3-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		ил)метанол			
SC_4110	ЦИС-3-((3-Аминооксетан-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	трет-бутил (3-(бромметил)оксетан-3-ил)карбонат	SC_4034 (для стадии 1), стадия 2 SC_4054 (для стадии 2)		
SC_4111	ЦИС-3-(8-(Диметиламино)-1-((1-фторциклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил	INT-983	(1-цианоциклобутил)метил 4-метилбензолсульфонат	SC_4032		
SC_4112	ЦИС-3-(8-(Диметиламино)-1-((1-фторциклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил	INT-976	2-циано-2-метилпропил 4-метилбензолсульфонат (стадия 1), (1-фторциклопропил)метил 4-метилбензолсульфонат (стадия 2)	SC_4032 (стадия 1), SC_4034 (стадия 2)		
SC_5061	ЦИС-3-[8-(Этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	INT-797	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил	стадия 1 INT-897	¹ HЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц, при 100 °C), δ (м.д.) = 7,34-7,21 (м, 5H), 6,70 (уш с, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,32-2,24 (м, 4H), 2,06 (с, 3H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,45-1,37 (уш с, 2H), 1,27 (с, 6H), 0,93 (т, 3H, 6,8 Гц).	369,2
SC_5062	ЦИС-3-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионитрил	INT-976	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил	стадия 1 INT-897	¹ HЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,35-7,24 (м, 5H), 7,03 (уш с, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,32 (уш с, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,82 (уш с, 4H), 1,38 (уш с, 2H), 1,24 (с, 6H).	355,2
SC_5065	ЦИС-3-[8-(Этил-метил-амино)-1-метил-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	SC_5061	метиодид	стадия 1 INT-953	¹ HЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,34-7,22 (м, 5H), 3,38 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,71-2,64 (м, 5H), 2,19-2,16 (м, 4H), 1,96 (с, 3H), 1,37-1,30 (м, 4H), 1,25 (с, 6H), 0,98 (т, 3H, J = 6,48 Гц).	383,2
SC_5068	ЦИС-3-(8-Этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионитрил	INT-1008	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил	стадия 1 INT-897	¹ HЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,42 (д, 12H, J = 7,32 Гц), 7,30 (т, 2H, J = 7,20 Гц), 7,17 (т, 1H, J = 7,12 Гц), 6,78 (с, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,05 (м, 7H), 1,67-1,43 (м, 4H), 1,25 (с, 6H), 0,91 (т, 3H, J = 6,78 Гц).	355,1
SC_5080	ТРАНС-3-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	INT-1059	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил (стадия 1), циклопропилметилбромид (стадия 2)	стадия 1 INT-897 (для стадии 1), стадия 1 INT-953	¹ HЯМР при 20°C (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,44-7,28 (м, 5H), 3,46 (с, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,72-2,66 (м, 2H), 2,57-2,55 (м, 2H), 1,91 (с, 6H), 1,55-1,45 (м, 6H), 1,27 (с, 6H), 0,51 (уш с, 1H), 0,19-0,14 (м, 2H), (-0,22)-(-0,26) (м, 2H).	409,2

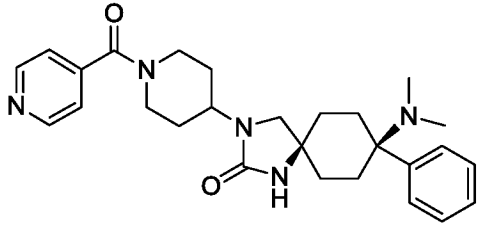
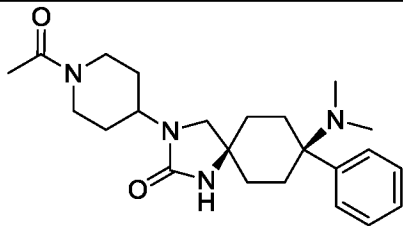
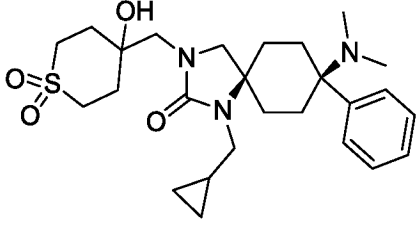
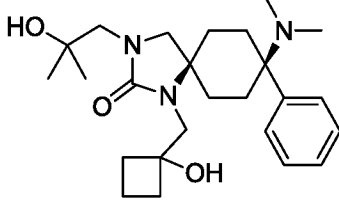
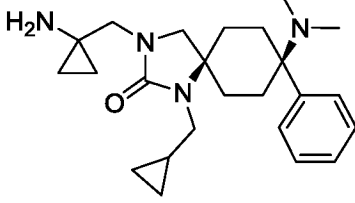
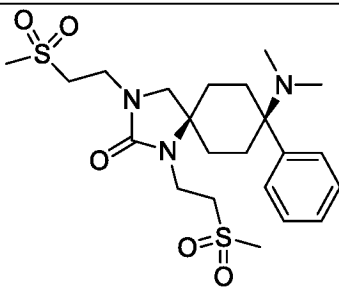
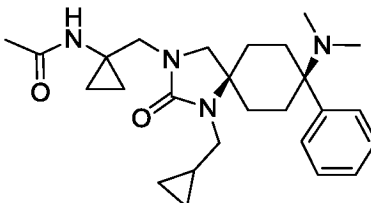
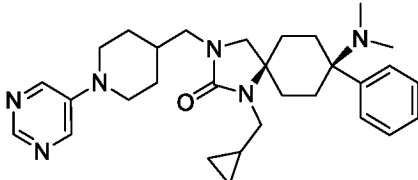
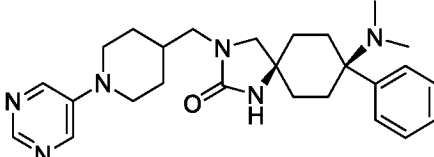
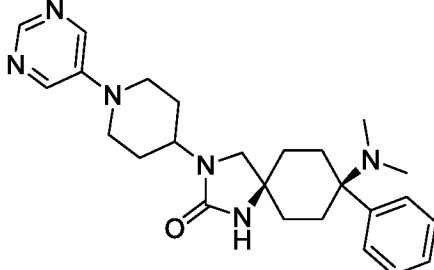
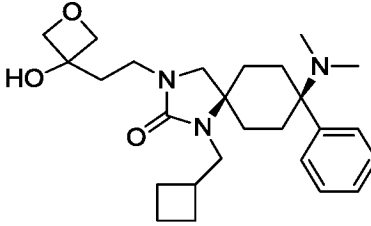
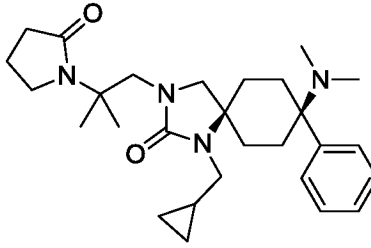
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по анalogии со способом	¹ H ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
				(для стадии 2)		

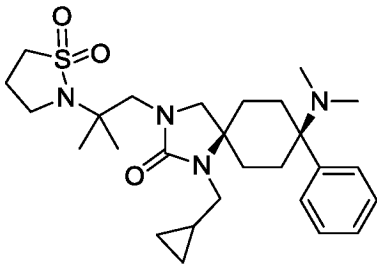
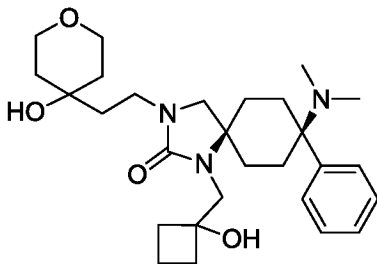
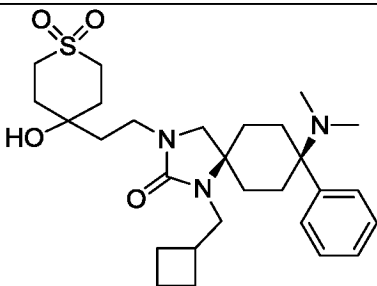
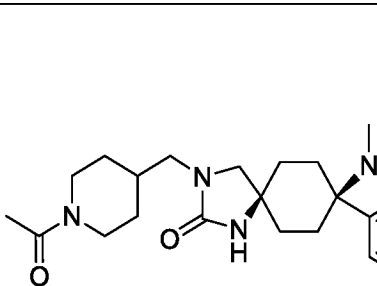
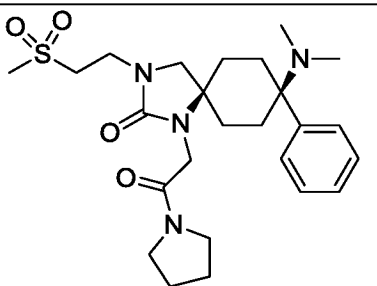
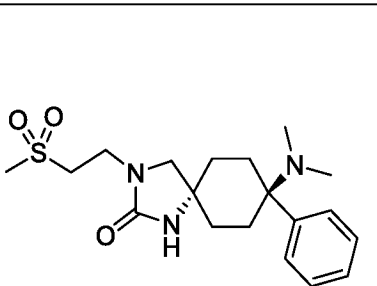
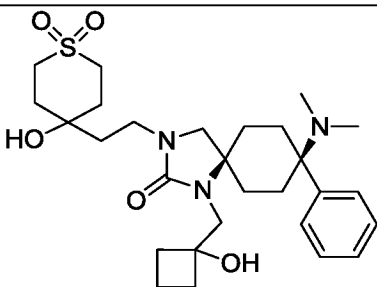
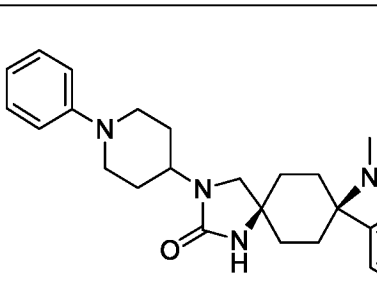
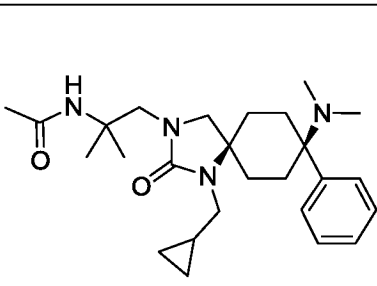
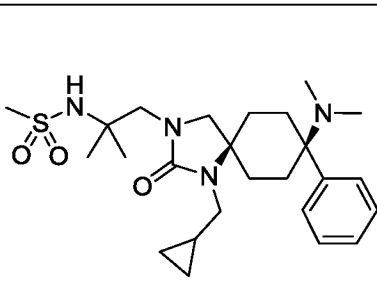
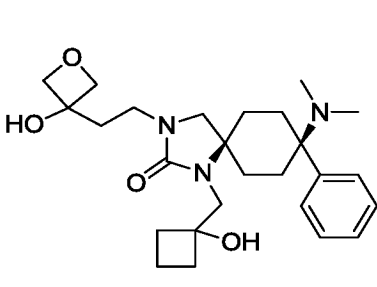
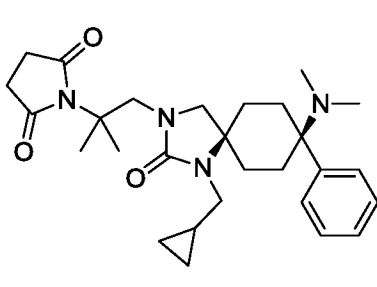
 SC_4011	 SC_4012
 SC_4013	 SC_4014
 SC_4017	 SC_4018
 SC_4021	 SC_4022
 SC_4024	 SC_4025
 SC_4026	 SC_4027

 SC_4028	 SC_4029
 SC_4030	 SC_4031
 SC_4032	 SC_4033
 SC_4034	 SC_4035
 SC_4036	 SC_4037
 SC_4038	 SC_4039

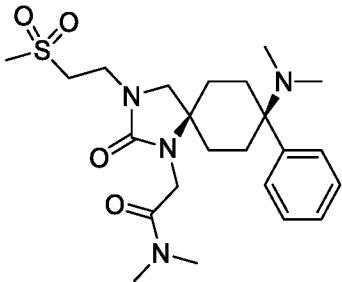
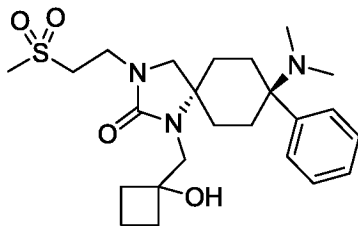
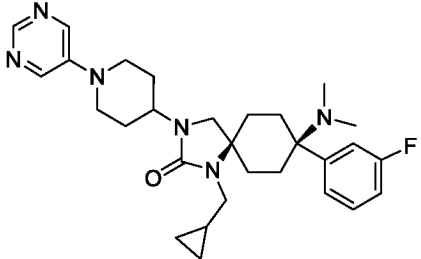
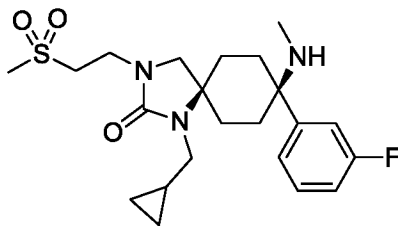
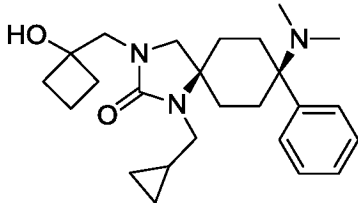
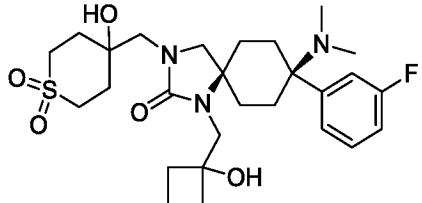
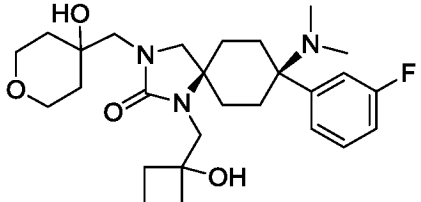
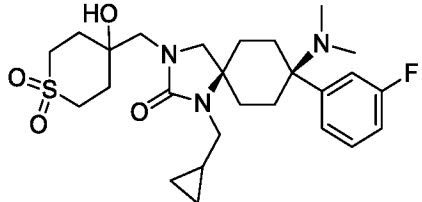
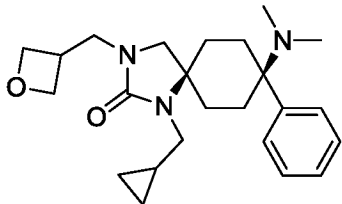
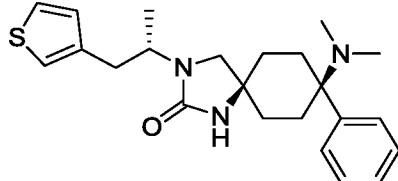
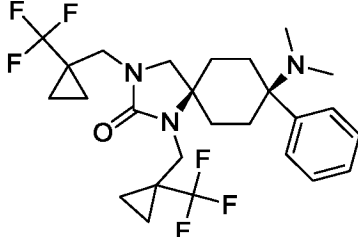
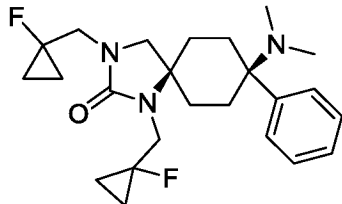
 SC_4040	 SC_4041
 SC_4042	 SC_4043
 SC_4044	 SC_4045
 SC_4046	 SC_4047
 SC_4048	 SC_4049

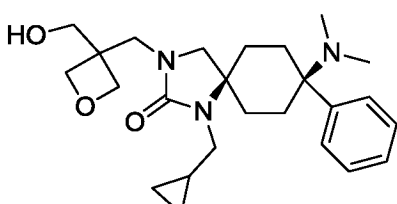
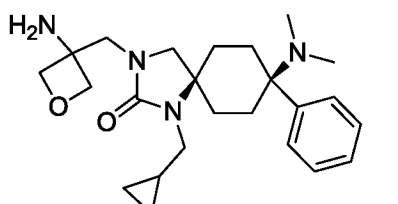
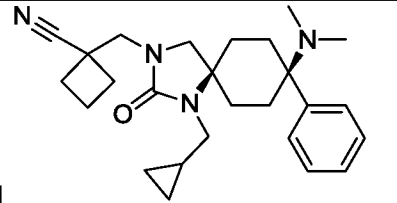
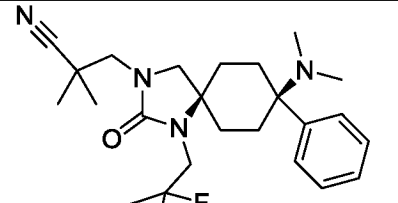
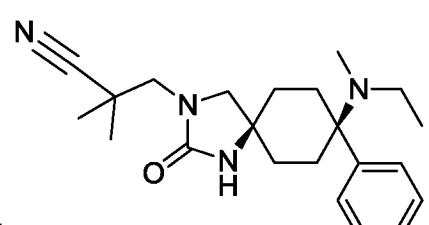
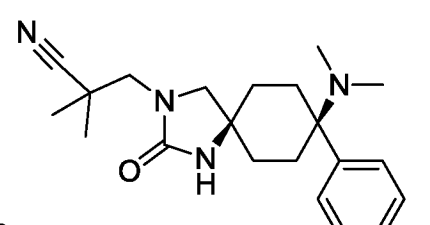
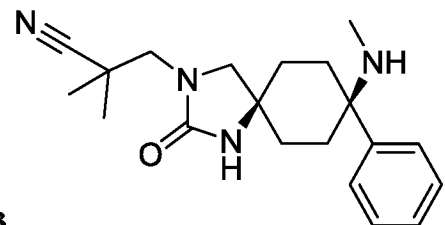
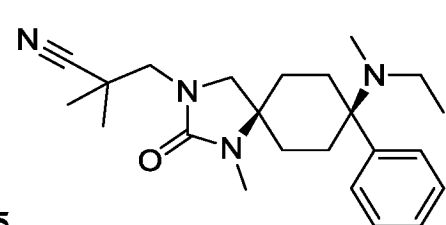
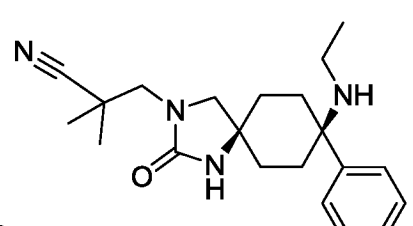
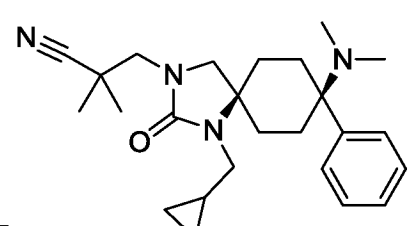
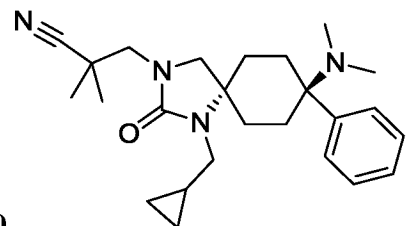
 SC_4050	 SC_4051
 SC_4052	 SC_4053
 SC_4054	 SC_4055
 SC_4056	 SC_4057
 SC_4058	 SC_4059

 SC_4060	 SC_4061
 SC_4062	 SC_4063
 SC_4064	 SC_4066
 SC_4067	 SC_4068
 SC_4069	 SC_4070
 SC_4071	 SC_4072

 SC_4073	 SC_4074
 SC_4075	 SC_4076
 SC_4077	 SC_4078
 SC_4079	 SC_4080
 SC_4081	 SC_4082
 SC_4083	 SC_4084

SC_4085	SC_4086
SC_4087	SC_4088
SC_4089	SC_4090
SC_4091	SC_4092
SC_4093	SC_4094
SC_4095	SC_4096

 SC_4097	 SC_4098
 SC_4099	 SC_4100
 SC_4101	 SC_4102
 SC_4103	 SC_4104
 SC_4105	 SC_4106
 SC_4107	 SC_4108

 SC_4109	 SC_4110
 SC_4111	 SC_4112
 SC_5061	 SC_5062
 SC_5063	 SC_5065
 SC_5068	 SC_5075
 SC_5080	

[0430] **Фармакологические исследования**

[0431] Функциональное исследование на мю-опиодном рецепторе человека (hMOP), каппа-опиодном рецепторе человека (hKOP), дельта-опиодном рецепторе человека (hDOP), и ноцицептин/орфин FQ пептидном рецепторе человека (hNOP)

[0432] *Анализ связывания мю-опиоидного пептидного рецептора человека (hMOP)*

[0433] Анализ связывания с hMOP рецептором проводили в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ близости) с использованием буфера для анализа 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) дополненного 0,052 мг/мл бычьим сывороточным альбумином (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Конечный объем анализа (250 мкл/лунка) включал 1 нМ [*N*-аллил-2,3-³H]налоксон как лиганд (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Boston, MA, USA), и либо тестируемое соединение в серии разбавления, либо 25 мкМ немеченого налоксона для определения неспецифического связывания. Тестируемое соединение разбавляли с 25 % ДМСО в H₂O с выходом конечной концентрации 0,5 % ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализ начинали с добавления агглютинин зародышей пшеницы покрытых SPA гранул (GE Healthcare UK Ltd., Buckinghamshire, UK) которые были предварительно загружены мембранами hMOP рецептора (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Boston, MA, USA). После инкубирования в течение 90 минут при комн. темп. и центрифугирования в течение 20 минут при 500 об/мин скорость сигнала измеряли с помощью 1450 Microbeta Trilux β-счетчика (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finland). Значения с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) отражающие 50% перемещение [³H]налоксон-специфического рецептора связывания рассчитывали по нелинейному регрессионному анализу и значения K_i рассчитывались с использованием уравнения Ченга-Пруссова. (Cheng и Prusoff, 1973).

[0434] *Анализ связывания каппа-опиоидного пептидного рецептора человека (hKOP)*

[0435] Анализ связывания с hKOP рецептором проводили в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ близости) с использованием буфера для анализа 50

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

[0436] *Анализ связывания дельта-опиоидного пептидного рецептора человека (hDOP)*

[0437] Анализ связывания с hDOP рецептором проводили в виде гомогенного SPA-анализа с использованием буфера для анализа 50 мМ TRIS-HCl, 5 мМ MgCl₂ (pH 7,4). Конечный объем анализа (250 мкл/лунка) включал 1 нМ [Тирозил-3,5-³N]2-D-Ala-дельторфин II как лиганд, и либо тестируемое соединение в серии разбавления или 10 мкМ немеченого налоксона для определения неспецифического связывания. Тестируемое соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с выходом конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализы начинали с добавления агглютинин зародышей пшеницы покрытых SPA гранул (1 мг SPA гранул/250 мкл финальный анализируемый объем на лунку), которые предварительно загружали в течение 15 минут при

комнатной температуре мембранами hDOP рецептора (15,2 мкг/250 мкл финальный анализируемый объем на лунку). После короткого перемешивания на мини-шейкере микротитровальные планшеты накрывали крышкой и анализируемые планшеты инкубировали в течение 120 минут при комнатной температуре и центрифугировали в течение 20 минут при 500 об/мин. Скорость сигнала измеряли с помощью 1450 Microbeta Trilux β-счетчика (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finland). Значения с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC50) отражающие (IC50) 50% перемещение [тирозил-3,5-³N]2-D-Ala-делторфин II-специфического рецептора связывания рассчитывали по нелинейному регрессионному анализу и значения K_i рассчитывались с использованием уравнения Ченга-Прусова, (Cheng и Prusoff, 1973).

[0438] *Анализ связывания ноцицептин/орфанин FQ пептидного рецептора человека (hNOP)*

[0439] Анализ связывания с hNOP рецептором проводили в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ близости) с использованием буфера для анализа 50 mM TRIS-HCl. 10mM MgCl₂. 1 mM EDTA (pH 7,4). Конечный объем анализа (250 мкл/лунка) включал 0,5 nM of [лейцил-³N]ноцицептин как лиганд (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. USA). и либо тестируемое соединение в серии разбавления или 1 мкМ немеченого ноцицептина для определения неспецифического связывания. Тестируемое соединение разбавляли с 25 % ДМСО в H₂O с выходом конечной концентрации 0,5 % ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализ начинали с добавления агглютинин зародышей пшеницы покрытых SPA гранул (GE Healthcare UK Ltd.. Buckinghamshire. UK), которые были предварительно загружены мембранами hMOP рецептора (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. USA).

[0440] После инкубирования в течение 60 минут при комн. темп. и центрифугирования в течение 20 минут при 500 об/мин скорость сигнала измеряли с помощью 1450 Microbeta Trilux β-счетчика (PerkinElmer Life Sciences/Wallac. Turku. Finland). Значения с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC50) отражающие (IC50) 50% перемещение [³N]ноцицептин-специфического рецептора связывания рассчитывали по нелинейному регрессионному анализу и значения K_i рассчитывались с использованием уравнения Ченга-Прусова. (Cheng и Prusoff. 1973).

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

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

[0441] **Протокол для [³⁵S]GTPγS функциональных анализов NOP/MOP/KOP/DOP**

[0442] Клеточные мембранные препараты клеток CHO-K1, трансфицированные MOP рецептором человека (Art.-No. RBHOMM) или DOP рецептором человека (Art.-No. RBHODM), и клеток HEK293, трансфицированные NOP рецептором человека (Art.-No. RBHORLM) или KOP рецептором человека (Art.-No. 6110558) доступны от PerkinElmer (Waltham, MA). Мембраны клеток CHO-K1, трансфицированные ноцицептин/орфанин FQ пептидным рецептором человека (hNOP) (Art.-No. 93-0264C2, DiscoveRx Corporation, Freemont, CA) также использовали. [³⁵S]GTPγS (Art.-No. NEG030H; Lot-No. #0112, #0913, #1113 calibrated to 46,25 TBq/mmol) доступны от PerkinElmer (Waltham, MA).

[0443] Анализы [³⁵S]GTPγS проводили в основном, как описано в Gillen et al (2000). Они запускались как однородные сцинтилляционные анализы близости (SPA) в микротитровальных люминесцентных пластинках, где каждая лунка содержит 1,5 мг WGA-покрытых SPA-гранул. Для проверки агонистической активности тестируемых соединений на рекомбинантных hNOP, hMOP, hDOP, и hKOP-рецепторах, экспрессирующих клеточные мембраны из клеток CHO-K1 или HEK293, 10 или 5 мкг мембранного белка на анализ инкубировали с 0,4 нМ [³⁵S] GTPγS и серией концентрацией рецептор-специфических агонистов в буфере, содержащем 20 mM HEPES pH 7,4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 mM дитиотреитола, 1,28 mM NaN₃, и 10 мкМ GDP в течение 45 мин при комнатной температуре. Микротитровальные пластины затем центрифугировали в течение 10 мин при 830 для осаждения SPA гранул. Микротитровальные пластины герметизировали и связанную радиоактивность [cpm] определяли после задержки 15 мин с помощью 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer, Waltham, MA).

[0444] Нестимулированную базальную активность связывания (UBS_{obs} [cpm]) определяли из 12 нестимулированных инкубатов и определяли как 100% базальное связывание. Для определения активности и эффективности, среднее арифметическое наблюдаемого общего [³⁵S]GTPγS связывания (TB_{obs} [cpm]) все инкубаты (дубликаты), стимулированные рецептор-специфическими агонистами (т.е. N / OFQ, SNC80, DAMGO или U69,593), преобразовывали в процентах общего связывания (TB_{obs} [%]) по отношению к базальной активности связывания (т.е. 100% связывание). Активность

(EC₅₀) соответствующего агониста и его максимальное достижимое суммарное [³⁵S] GTPγS-связывание (TB_{calc} [%]) выше его расчетного базального связывания (UBS_{calc} [%]) определяли из его преобразованных данных (TB_{obs} [%]) посредством нелинейного регрессионного анализа с XLfit для каждой отдельной серии концентраций. Затем

5 определяли разницу между рассчитанным нестимулированным [³⁵S]GTPγS связыванием (UBS_{calc} [%]) и максимальным достижимым общим [³⁵S]GTPγS связыванием (TB_{calc} [%]) с каждым тестируемым агонистом (то есть B1_{calc} [%]). Эта

10 разница (B1_{calc} [%]) как мера максимального достижимого улучшения [³⁵S]GTPγS связывания с данным агонистом использовалась для вычисления относительной

эффективности тестируемых соединений по сравнению с максимальным достижимым

улучшением с полным рецептор-специфическим агонистом, например, N/OFQ (B1_{calc-N/OFQ} [%]), который устанавливается как 100% относительная эффективность для hNOP

рецептора. Аналогично, процентная эффективность тестируемых соединений в hDOP, hMOP, или hKOP рецепторах определяли по сравнению с рассчитанным максимальным

15 улучшением [³⁵S]GTPγS связывания с полными агонистами SNC80 (B1_{calc-SNC80} [%]), DAMGO (B1_{calc-DAMGO} [%]) и U69,593 (B1_{calc-U69,593} [%]), которые устанавливали как

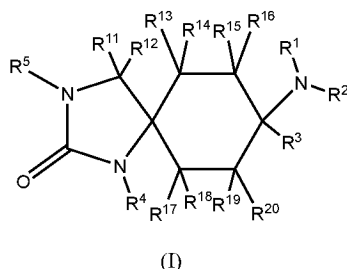
100% относительную эффективность для каждого рецептора, соответственно.

[0445] Вышеприведенное описание и примеры были изложены только для

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



(I)

5 где

R¹ и **R²** независимо друг от друга представляют собой

-H;

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

15 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; или

20 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный;

25

или

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

R^3 представляет собой

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

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

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

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

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

R^4 представляет собой

-H;

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

5 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂-,
10 или -S(=O)₂-;

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

15

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

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

25

30

R⁵ представляет собой

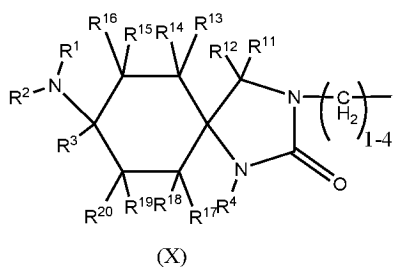
-H;

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

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

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

фрагмент согласно общей формуле (X);



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

где "моно- или полизамещенный" представляет собой один или более атомов водорода, замещеных независимо друг от друга заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -**R²¹**, -C(=O)**R²¹**, -C(=O)O**R²¹**, -C(=O)N**R²¹R²²**, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, =O, -O**R²¹**, -OC(=O)**R²¹**, -OC(=O)O**R²¹**, -OC(=O)N**R²¹R²²**, -NO₂, -N**R²¹R²²**, -N**R²¹**-(CH₂)₁₋₆-C(=O)**R²²**, -N**R²¹**-(CH₂)₁₋₆-C(=O)O**R²²**, -N**R²³**-(CH₂)₁₋₆-C(=O)N**R²¹R²²**, -N**R²¹**C(=O)**R²²**, -N**R²¹**C(=O)-O**R²²**, -N**R²³**C(=O)N**R²¹R²²**, -N**R²¹**S(=O)₂**R²²**, -S**R²¹**, -S(=O)**R²¹**, -S(=O)₂**R²¹**, -S(=O)₂O**R²¹**, и -S(=O)₂N**R²¹R²²**;

где

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

-H;

- 5 -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, и -O-C₁-C₆-алкил;
- 10 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкил и -O-C₁-C₆-алкил;
- 15 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкил и -O-C₁-C₆-алкил;
- 20 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкил и -O-C₁-C₆-алкил;
- 25 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя,
- 30

тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкил и -O-C₁-C₆-алкил;

- 5 или R^{21} и R^{22} в пределах $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-OC(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}C(=O)NR^{21}R^{22}$, или $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой $-(CH_2)_{3-6}$; $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2-NR^B-(CH_2)_2$, где R^B представляет собой -H или -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br и -I;

или его физиологически приемлемую соль.

- 15 2. Соединение по п.1, где R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , и R^{20} независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -OH, или -C₁-C₆-алкил.
- 20 3. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой -H; и R^2 представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 25 4. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой -CH₃; и R^2 представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 30 5. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой -H или -CH₃; и где R^2 представляет собой -CH₂-циклоалкил, -CH₂-циклобутил, -CH₂-циклопентил, -CH₂-оксетанил или -CH₂-тетрагидрофуранил.
6. Соединение по п.1 или 2, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой $-(CH_2)_{3-6}$.

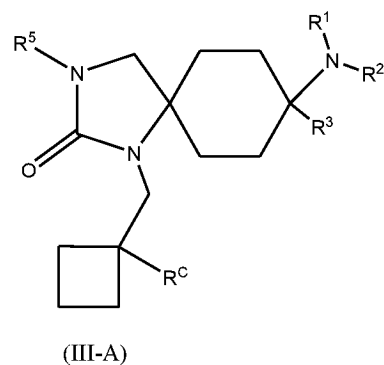
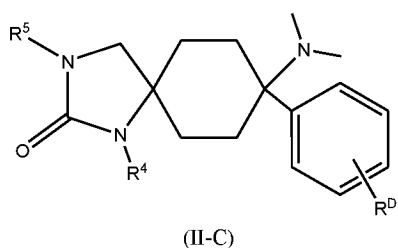
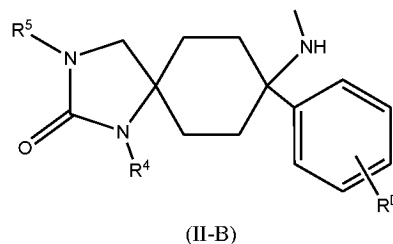
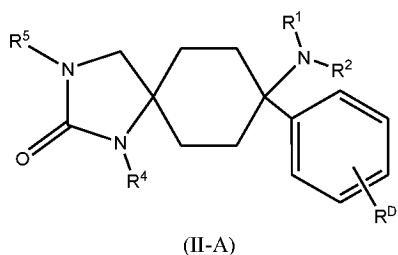
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 5 8. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^3 представляет собой 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный.
9. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^3 представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 10 10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 представляет собой -H.
11. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 15 12. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^4 представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 20 13. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^4 представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 25 14. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^4 представляет собой 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен,
- 30

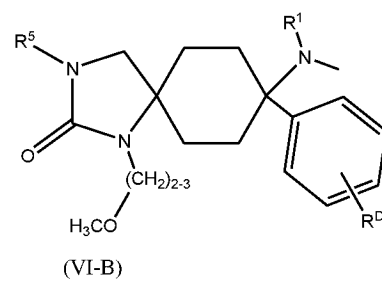
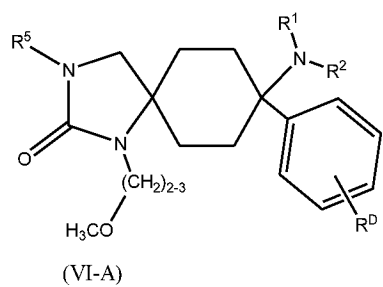
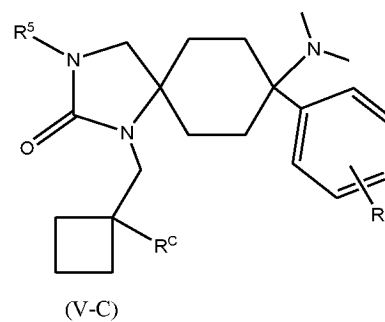
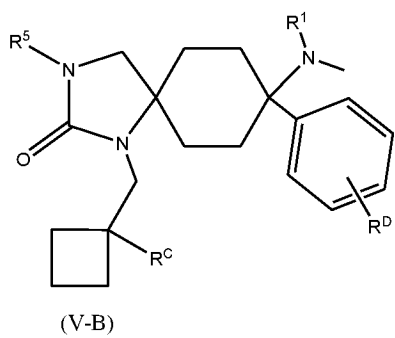
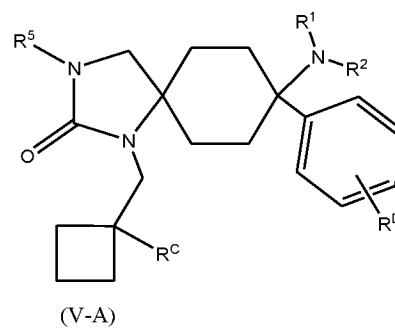
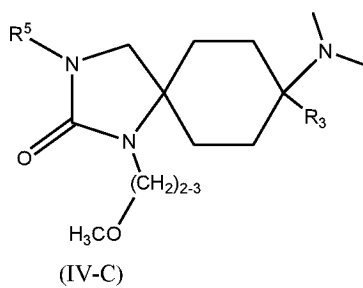
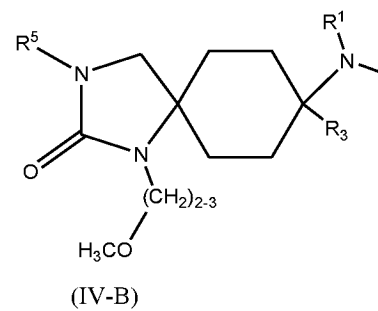
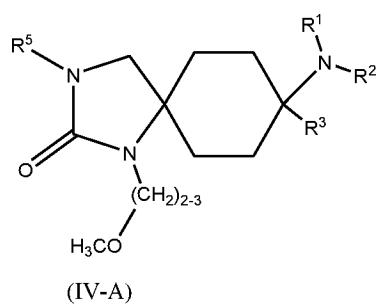
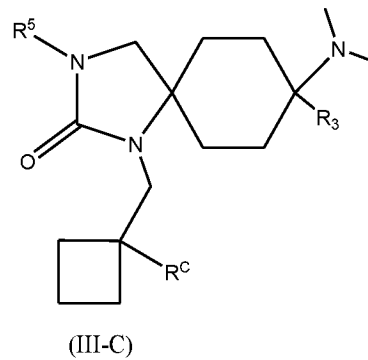
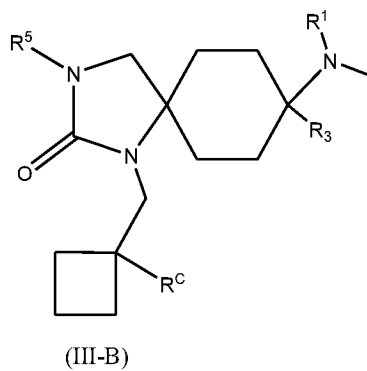
линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

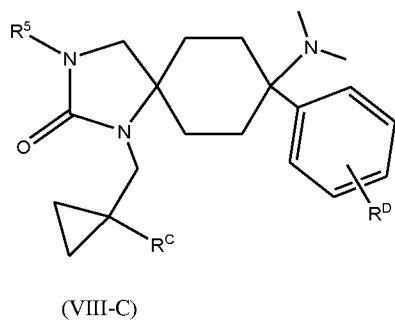
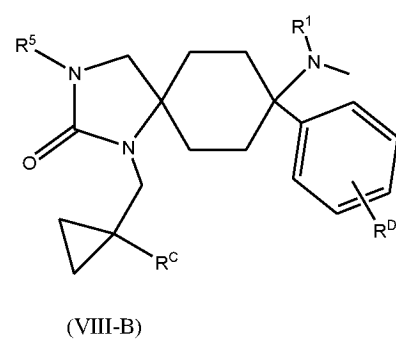
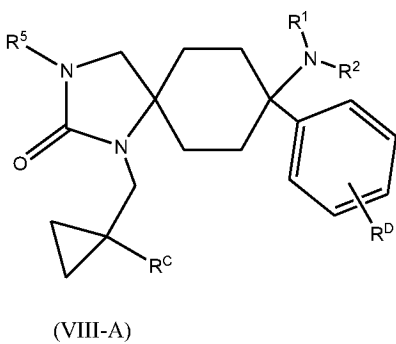
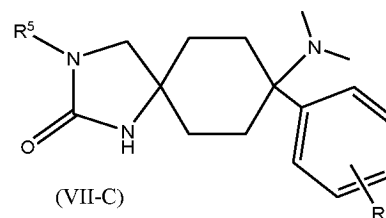
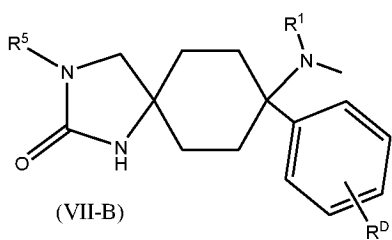
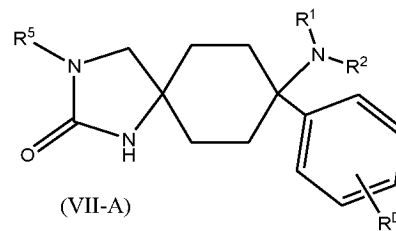
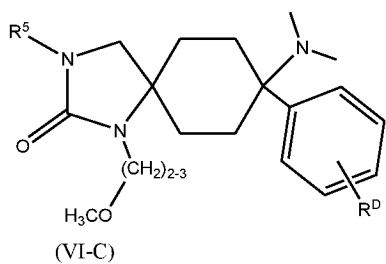
- 5 15. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^4 представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6-$ алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 10 16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 представляет собой -H.
- 15 17. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6-$ алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-O-C_1-C_4-$ алкил, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4-$ алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4-$ алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4-алкил)_2$, $-S(=O)C_1-C_4-$ алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4-$ алкил.
- 20 18. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^5 представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-C_1-C_4-$ алкил, $-C_1-C_4-$ алкил-OH, $-O-C_1-C_4-$ алкил, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)C_1-C_4-$ алкил, $-C(=O)OC_1-C_4-$ алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4-$ алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4-алкил)_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_4-$ алкил, $N(C_1-C_4-алкил)_2$, $-NHC(=O)-C_1-C_4-$ алкил, $-NC_1-C_4-$ алкил $C(=O)C_1-C_4-$ алкил, $-S(=O)C_1-C_4-$ алкил и $-S(=O)_2C_1-C_4-$ алкил; где указанный
- 25 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-$
- 30 C_6- алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

19. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^5 представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-алкил-OH, -O-C₁-C₄-алкил, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)C₁-C₄-алкил, -C(=O)OC₁-C₄-алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкил, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -NH₂, -NHC₁-C₄-алкил, N(C₁-C₄-алкил)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкил, -NC₁-C₄-алкилC(=O)C₁-C₄-алкил, -S(=O)C₁-C₄-алкил и -S(=O)₂C₁-C₄-алкил; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

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







где в каждом случае

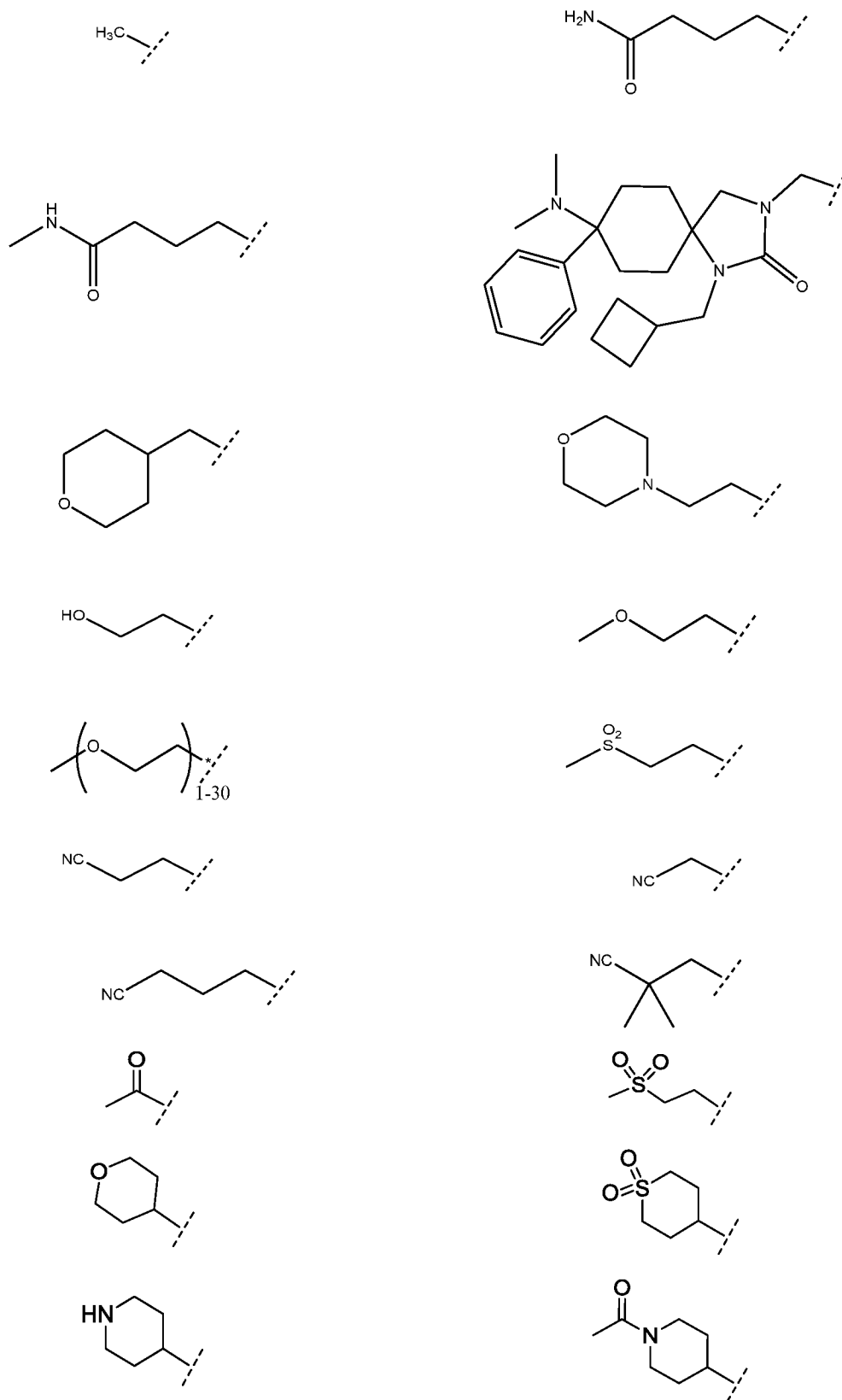
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , и R^5 определены в любом из предшествующих пунктов,

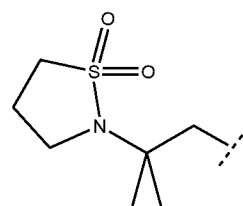
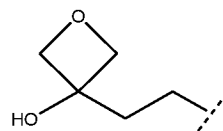
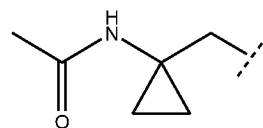
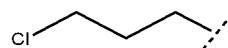
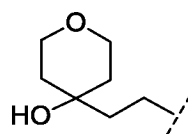
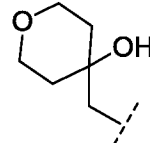
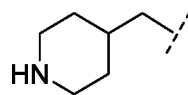
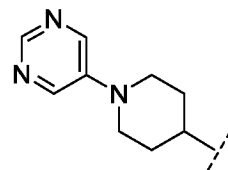
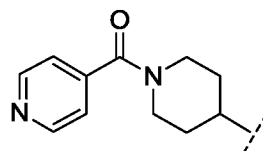
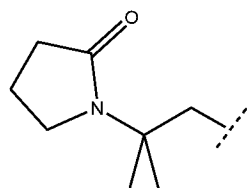
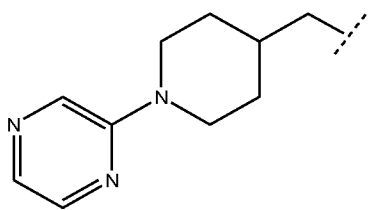
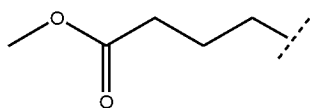
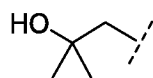
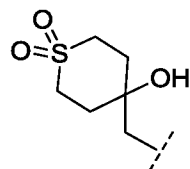
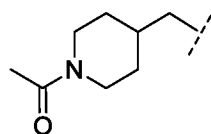
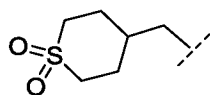
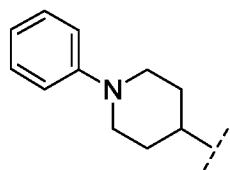
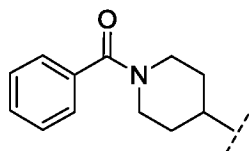
R^C представляет собой -H, -OH, -F, -CN или -C₁-C₄-алкил;

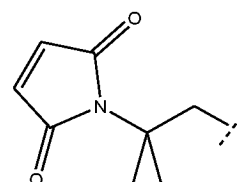
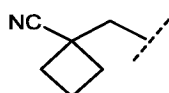
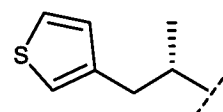
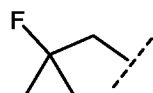
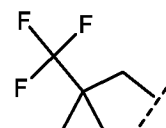
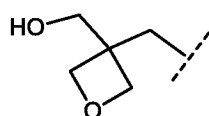
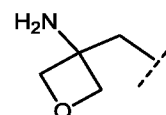
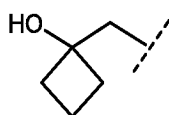
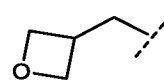
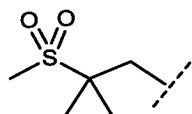
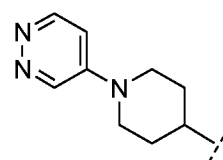
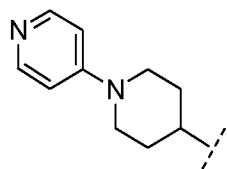
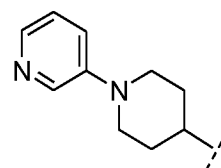
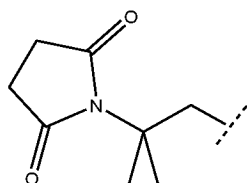
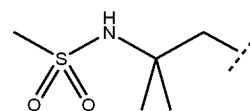
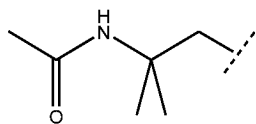
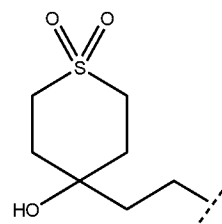
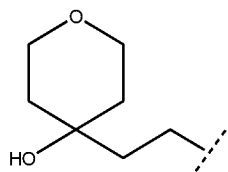
R^D представляет собой -H или -F;

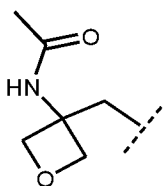
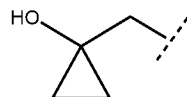
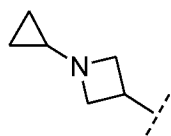
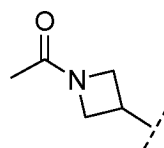
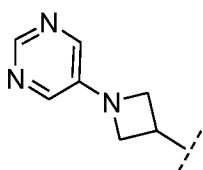
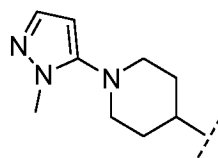
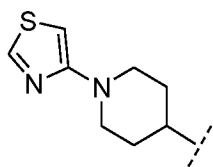
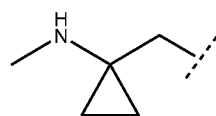
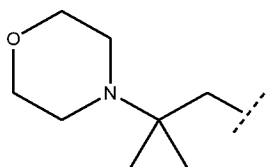
5 или его физиологически приемлемую соль.

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









22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где

R^1 представляет собой -H или -CH₃;

5

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

10

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

R⁴ представляет собой

-H;

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

10 3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил соединен через -C₁-C₆-алкилен;

15 3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкил; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкил при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен-, незамещенный или замещенный =O;

20 6-14-членный арил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкил; где указанный 6-14-членный арил при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен- или -S(=O)₂-;

R⁵ представляет собой

-H;

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

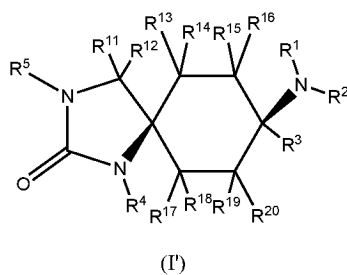
30

алкил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, , $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$; или

- 5 3-12-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, -фенил, $-\text{C}(=\text{O})\text{-фенил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-пиридил}$, -пиридил, -тиазолил, -*N*-метилдизолил, -пиримидинил, и -пиридазинил; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкилен}$, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; или
- 10
- 15 3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил}$, -фенил, $-\text{C}(=\text{O})\text{-фенил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-пиридил}$, -пиридил, -тиазолил, -*N*-метилдизолил, -пиримидинил, и -пиридазинил; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкилен}$, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; и
- 20
- 25

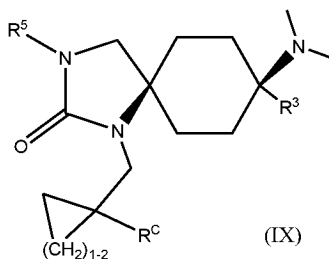
R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , и R^{20} представляют собой -H.

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



где от $\mathbf{R}^1$ до $\mathbf{R}^5$, от $\mathbf{R}^{10}$ до $\mathbf{R}^{20}$ определены в любом из предшествующих пунктов, или его физиологически приемлемую соль.

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



где

- 10 $\mathbf{R}^C$ представляет собой -H или -OH;

$\mathbf{R}^3$ представляет собой - фенил или -3-фторфенил;

$\mathbf{R}^5$ представляет собой

- 15 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный -OH, -CN, -NH₂, -NHC(=O) $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил, -NHS(=O)₂- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил, или -S(=O)₂- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил; или

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

или его физиологически приемлемую соль.

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

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

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

10 ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-этокси)-
этокси]-этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она

ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(2-метокси-этокси)-
этил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

15 ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-
этокси)-этокси]-этокси]-этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-
diazаспиро[4,5]декан-2-она;

ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-этокси)-
этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(2-метокси-этокси)-этил]-8-
фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

20 ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метокси-этил)-8-фенил-1,3-
diazаспиро[4,5]декан-2-она;

ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-(2-метокси-этокси)-
этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

25 ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-
фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-метиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-
1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-метилсульфонил-
этил)-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

- ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-бутеронитрила;
- ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-Н-метил-бутирамида;
- 5 ЦИС-3-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрила;
- ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-
этокси)-этокси]-этокси]-этокси]-этокси]-этокси]-этил)-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-2-она;
- 10 ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-метил-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-[(1-Гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-3-(2-метилсульфонил-
этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
15 диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-пропионитрила;
- ЦИС-2-[1-[(1-Гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-ацетонитрила;
- ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-
(тетрагидро-пиран-4-ил-метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-она;
- 20 ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-морфолин-4-ил-
этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-3-(3-Хлор-пропил)-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-4-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-
25 диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-масляной кислоты метилового эфира;
- ЦИС-3-[8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-пропионитрила;
- ЦИС-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-
диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-ацетонитрила;

- ЦИС-3-Ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-
дiazаспиро[4,5]декан-2-она
- ЦИС-1-Ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- 5 ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-
фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-1-(оксетан-3-ил-метил)-8-
фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-8-Диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-
10 фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-8-Диметиламино-8-фенил-1-(*n*-толилсульфонил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-
2-она;
- ЦИС-8-Диметиламино-3-[(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-1-[(1-гидрокси-
циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- 15 ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-
ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-тетрагидро-пиран-4-ил-
1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-
20 ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-тетрагидро-
пиран-4-ил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-[[8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-
дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]-метил]-циклобутан-1-карбонитрила;
- 25 ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[(4-гидрокси-
тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[(4-гидрокси-1,1-
диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

- ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-8-диметиламино-3-(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- 5 ЦИС-3-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-3-(1-Бензоил-пиперидин-4-ил)-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- 10 ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- 15 ЦИС-3-[(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-метил]-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-пиперидин-4-ил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- 20 ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-фенил-пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- 25 ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
- ЦИС-3-(1-Бензоил-пиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она

ЦИС-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-1,3-
дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

ЦИС-3-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-
diazаспиро[4,5]декан-2-она;

5 ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-
ил)-метил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

ЦИС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-гидрокси-2-метил-
пропил)-8-фенил-1,3-diazаспиро[4,5]декан-2-она;

и их физиологически приемлемые соли.

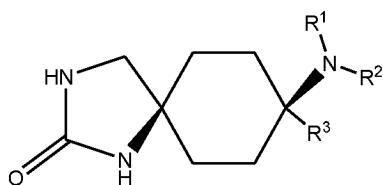
10

27. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения в
лечении боли.

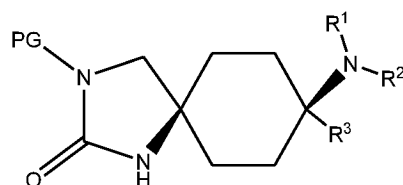
15

28. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из
предшествующих пунктов.

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



(IIIa)



(IIIb)

где

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

20

PG представляет собой защитную группу;

или его физиологически приемлемую соль.