

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034904**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.03

(21) Номер заявки
201891612

(22) Дата подачи заявки
2017.01.13

(51) Int. Cl. *C07D 235/02* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(КАРБОКСИМЕТИЛ)-8-АМИНО-2-ОКСО-1,3-ДИАЗАСПИРО-[4.5]-ДЕКАНА

(31) 16 151 014.4

(32) 2016.01.13

(33) EP

(43) 2019.01.31

(86) PCT/EP2017/025007

(87) WO 2017/121649 2017.07.20

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

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

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

(56) US-A1-2006004034
US-A1-2012029006

(57) Изобретение относится к производным 3-(карбоксиметил)-8-амино-2-оксо-1,3-дiazаспиرو[4.5]декана, их получению и их применению в медицине, в частности, при лечении боли.

034904 B1

034904 B1

Изобретение относится к производным 3-(карбоксиметил)-8-амино-2-оксо-1,3-дизаспири[4.5]декана, их получению и применению в медицине, в частности, при различных неврологических расстройствах, включая, но не ограничиваясь этим, боль, нейродегенеративные расстройства, нейровоспалительные расстройства, нейропсихиатрические расстройства, злоупотребление/зависимость от психоактивных веществ.

Опиоидные рецепторы представляют собой группу рецепторов, связанных с белком Gi/o, которые широко распространены в организме человека. В настоящее время опиоидные рецепторы подразделяют на четыре основных класса, т.е. три классических опиоидных рецептора, мю-опиоидный (MOR) рецептор, каппа-опиоидный (KOP) рецептор и дельта-опиоидный (DOP) рецептор, а также рецептор, подобный опиоидному рецептору (ORL-1), который был открыт позже на основании его высокой гомологии с указанными классическими опиоидными рецепторами. После идентификации эндогенного лиганда рецептора ORL-1, известного как ноцицептин/орфанин FQ, высокоосновного пептида из 17 аминокислот, выделенного из тканевых экстрактов в 1995 г., название рецептора ORL-1 изменили на "рецептор опиоидного пептида ноцицептина", сокращенно "NOP-рецептор".

Классические опиоидные рецепторы (MOR, KOP и DOP), а также рецептор NOP широко распространены/экспрессируются в организме человека, включая головной мозг, спинной мозг, периферические сенсорные нейроны и кишечный тракт, причем картина распределения различна для различных классов рецепторов.

Ноцицептин действует на молекулярном и клеточном уровне во многом так же, как опиоиды. Однако его фармакологический эффект иногда отличается и даже противоположен действию опиоидов. Активация NOP-рецептора транслируется в комплексную фармакологию модулирования боли, которая в зависимости от способа введения модели боли и рассматриваемого биологического вида приводит к проноцицептивной или антиноцицептивной активности. Кроме того, система рецептора NOP активируется в условиях хронической боли. Было обнаружено, что системное введение селективных агонистов рецепторов NOP вызывает мощную и эффективную анальгезию в моделях на низших приматах острой и воспалительной боли без побочных эффектов. Было показано, что активация рецепторов NOP не имеет усиливающего действия, но подавляет опосредованный опиоидами результат у грызунов и низших приматов (обзор: Schroeder et al., Br J Pharmacol, 2014; 171 (16): 3777-3800, и ссылки, упомянутые в нем).

Помимо участия рецептора NOP в ноцицепции, результаты доклинических исследований позволяют предположить, что агонисты рецептора NOP могут быть пригодны, среди прочего, при лечении нейропсихиатрических расстройств (Witkin et al., Pharmacology & Therapeutics, 141 (2014) 283-299; Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858). Примечательно, что рецептор DOP также участвует в модулировании не только боли, но и нейропсихиатрических расстройств (Mabrouk et al., 2014; Pradhan et al., 2011).

Мощные опиоиды, действующие на сайте рецептора MOR, широко используют для лечения умеренной и тяжелой острой и хронической боли. Однако терапевтическое окно мощных опиоидов ограничено тяжелыми побочными эффектами, такими как тошнота и рвота, констипация, головокружение, сонливость, угнетение дыхательной функции, физическая зависимость и злоупотребление. Кроме того, известно, что агонисты рецептора MOR демонстрируют лишь ослабленную эффективность в условиях хронической и невропатической боли.

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

Таким образом, во избежание ЦНС-опосредованных неблагоприятных эффектов после системного введения в одном из подходов предложены периферически ограниченные лиганды опиоидных рецепторов, которые с трудом пересекают гематоэнцефалический барьер и, следовательно, незначительно распределяются в центральной нервной системе (см., например, WO 2015/192039). Такие периферически действующие соединения могут сочетать эффективную анальгезию с ограниченными побочными эффектами.

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

Дополнительный подход заключается в обеспечении мультиопиоидных рецепторных анальгетиков, которые модулируют более одного подтипа опиоидных рецепторов, для обеспечения аддитивной или синергетической анальгезии и/или снижения побочных эффектов, таких как потенциал злоупотребления или переносимость.

С одной стороны, желательно обеспечить анальгетики, которые селективно действуют на систему рецептора NOP, но менее выражено действуют на систему классических опиоидных рецепторов, особенно систему рецептора MOR, и в то же время желательно обеспечить различие между центральной нервной активностью и периферической нервной активностью. С другой стороны, желательно обеспечить

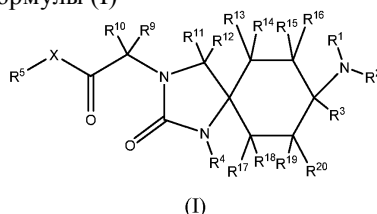
анальгетики, которые действуют на систему рецептора NOP, а также в определенной степени на систему рецептора MOR, и в то же время желательно обеспечить различие между центральной нервной активностью и периферической нервной активностью.

Существует потребность в лекарственных средствах, которые эффективны при лечении боли и которые имеют преимущество по сравнению с соединениями, известными из уровня техники. По возможности, такие лекарственные средства должны содержать такую небольшую дозу активного ингредиента, которая может обеспечивать удовлетворительную терапию боли без возникновения непереносимых неблагоприятных эффектов, связанных с лечением.

Задача данного изобретения заключается в обеспечении фармакологически активных соединений, предпочтительно анальгетиков, которые имеют преимущества по сравнению с известным уровнем техники.

Указанная задача достигнута в соответствии с рассматриваемой патентной формулой.

Первый аспект данного изобретения относится к производным 3-(карбоксиметил)-8-амино-2-оксо-1,3-дизаспиро[4.5]декана общей формулы (I)



(I)

где R^1 и R^2 независимо друг от друга означают -H;

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

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

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

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

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

R^3 означает $-C_1-C_6$ -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 необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

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

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

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

R^4 означает -H;

$-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный $-C_1-C_6$ -алкил необязательно связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$ или $-S(=O)_2-$;

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно-

$-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $=O$, $-OR^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-OC(=O)OR^{21}$, $-OC(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)R^{22}$, $-NR^{21}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)OR^{22}$, $-NR^{23}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}C(=O)R^{22}$, $-NR^{21}C(=O)-OR^{22}$, $-NR^{23}C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}S(=O)_2R^{22}$, $-SR^{21}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2OR^{21}$ и $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$;

где R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо друг от друга означают $-H$;

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

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

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

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

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

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

или его физиологически приемлемая соль.

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

Если фрагмент связан через асимметричную группу, такую как $-C(=O)O$ - или $-C(=O)O-CH_2$ -, то указанная асимметричная группа может быть расположена в любом направлении. Например, если R^4 связан с центральной структурой через $-C(=O)O$ -, то расположение может быть либо $R^4-C(=O)O$ -центральная структура, либо центральная структура- $C(=O)O-R^4$.

В предпочтительных вариантах реализации соединения по данному изобретению R^9 , R^{10} , 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 означают $-H$, $-F$, $-OH$ или $-C_1-C_6$ -алкил; предпочтительно $-H$.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^1 означает $-H$ и R^2 означает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^1 означает $-H$ и R^2 означает $-CH_3$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^1 означает $-CH_3$ и R^2 означает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^1 означает $-CH_3$ и R^2 означает $-CH_3$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(CH_2)_{3-6}$ -. Предпочтительно R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(CH_2)_3$ -.

В другом предпочтительном варианте реализации

R^1 означает -H или $-\text{CH}_3$ и

R^2 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через $-\text{CH}_2-$, незамещенный; предпочтительно $-\text{CH}_2$ -циклоалкил, $-\text{CH}_2$ -циклобутил или $-\text{CH}_2$ -циклопентил; или R^2 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент связан через $-\text{CH}_2-$, незамещенный; предпочтительно $-\text{CH}_2$ -оксетанил или $-\text{CH}_2$ -тетрагидрофуранил.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^3 означает $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^3 означает $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный группой $-\text{OCH}_3$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^3 означает 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, необязательно связанный через $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный. В предпочтительном варианте реализации R^3 означает -фенил, незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 означает -фенил, незамещенный, моно- или дизамещенный группой -F, -Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, -OH, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, предпочтительно -F. В другом предпочтительном варианте реализации R^3 означает -бензил, незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 означает -бензил, незамещенный, моно- или дизамещенный группой -F, -Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, -OH, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, предпочтительно -F.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^3 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^3 означает -тиенил или -пиридинил, в каждом случае незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 означает -тиенил, -пиридинил, -имидазолил или бензимидазолил, в каждом случае незамещенный или монозамещенный группой -F, -Cl или $-\text{CH}_3$.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает -H.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-\text{CF}_3$, -OH, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-30}\text{-H}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-30}\text{-CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_4$ -алкилен-CN, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_4$ -алкилен- $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$; $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила; или группой $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, где R^{21} и R^{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(\text{CH}_2)_{3-6}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR}^B\text{-(CH}_2)_2\text{-}$, где R^B означает -H или $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил; или $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-3-12-членным циклоалкилом}$, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным или монозамещенным группой -F, -Cl, -Br, -I, -CN или -OH; или $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-3-12-членным гетероциклоалкилом}$, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным или монозамещенным группой -F, -Cl, -Br, -I, -CN или -OH. Более предпочтительно R^4 означает $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкилом или группой $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Более предпочтительно R^4 означает 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, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент связан через $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент связан через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Более предпочтительно R^4 означает -оксетанил, -тетрагидрофуранил или -тетрагидропиранил, в каждом случае незамещенный или замещен-

ный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный -оксетанил, -тетрагидрофуранил или -тетрагидропиранил связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-.

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

В дополнительно предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный -фенил связан через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$. Более предпочтительно R^4 означает -пиридинил, -пиримидинил, -пиазинил или -пиазолинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-C_1-C_4$ -алкила, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)N(C_1-C_4-алкил)_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкила и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила; где указанный -пиридинил, -пиримидинил, -пиазинил или -пиазолинил связан через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R⁵ означает -Н.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R⁵ означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R⁵ означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R⁵ означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)₂C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₃-₁₂гетероциклоалкила, -NH-C(=O)-C₁-C₄-алкила, -N(C₁-C₄-алкил)₂ и NH-S(=O)₂-C₁-C₄-алкила.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R⁵ означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R⁵ означает 3-6-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный; более предпочтительно -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил, незамещенный или монозамещенный -F, -OH, -CN или -C₁-C₄-алкилом, где указанный -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил необязательно связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R⁵ означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R⁵ означает 4-6-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R⁵ означает -гетероциклобутил или -тетрагидро-2H-тиопиранилдиоксид, незамещенный.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R⁵ означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R⁵ означает 5-6-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 5-6-членный гетероарильный фрагмент необязательно связан через -CH₂-. Более предпочтительно R⁵ означает 5-6-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂,

-C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)₂C₁-C₄-алкила и -S-C₁-C₄-алкила, где указанный 5-6-членный гетероарильный фрагмент необязательно связан через -CH₂-. Еще более предпочтительно R⁵ означает -оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил или -пиримидинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, S(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)₂C₁-C₄-алкила и -S-C₁-C₄-алкила, где указанный -оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил или -пиримидинил необязательно связан через -CH₂-.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R⁵ означает 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R⁵ означает -фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, S(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)₂C₁-C₄-алкила и -S-C₁-C₄-алкила, где указанный -фенил необязательно связан через -CH₂-.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению X означает NR⁶ и R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно X означает NR⁶ и R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно X означает NR⁶, и R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, тиопиранил-диоксид или -(метилсульфонил)пиперазинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из =O, -OH, -CH₂-OH и -C(=O)NH₂, где указанный -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или -(метилсульфонил)пиперазинил необязательно конденсирован с имидазольным фрагментом, незамещенным.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R⁵ означает

-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-CH₃, -O-(CH₂-CH₂-O)₁₋₁₀-H, -O-(CH₂-CH₂-O)₁₋₁₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -OH, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, незамещенного -C(=O)морфолинила, -NH-C(=O)-CH₃, -N(CH₃)₂ и NH-S(=O)₂-CH₃;

-циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил, незамещенный или монозамещенный группой -F, -OH, -CN или -CH₃, где указанный -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил необязательно связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

-гетероциклобутил, -гетероциклопентил или -гетероциклогексил, 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, -O-CH₃, -O-(CH₂-CH₂-O)₁₋₁₀-H, -O-(CH₂-CH₂-O)₁₋₁₀-CH₃, -C₁-C₄-алкил, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, =O, -OH, -SCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, незамещенного -C(=O)морфолинила, -NH-C(=O)-CH₃, -N(CH₃)₂ и NH-S(=O)₂-CH₃; где указанный -гетероциклобутил, -гетероциклопентил или -гетероциклогексил необязательно связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

-оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил, -пиримидинил или 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин, 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, -CH₃, -O-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S-CH₃, где указанный -оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил, -пиримидинил или 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин необязательно связан через -CH₂-;

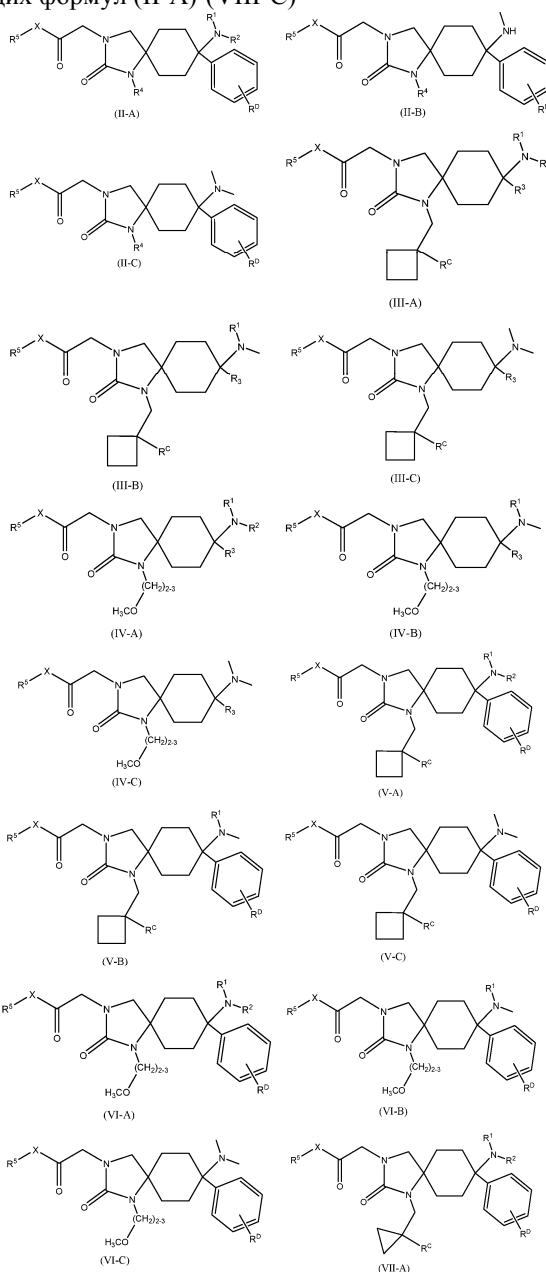
-фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, Br, -I, -CN, -OH, -CH₃, -O-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S-CH₃, где указанный -фенил необязательно связан через -CH₂-;

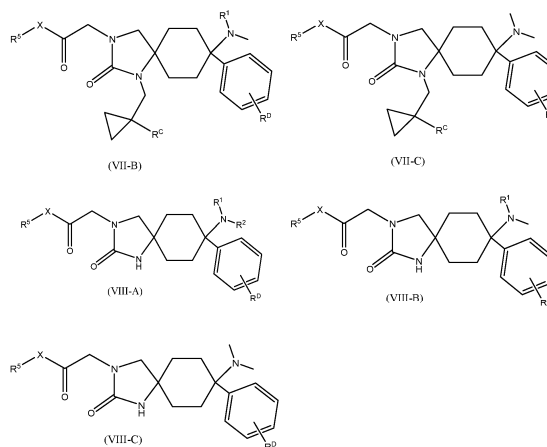
если X означает NR⁶, то R⁶ означает -H или -CH₃;

или если X означает NR^6 , то R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или -(метилсульфонил)пиперазинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, где указанный -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или (метилсульфонил)пиперазинил необязательно конденсирован с имидазольным фрагментом, незамещенным;

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению X означает NR^6 и R^6 означает -H или $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^6 означает -H или $-\text{CH}_3$.

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





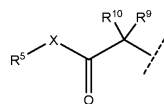
где в каждом случае R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и X являются такими, как определено выше;

R^C означает -H, -OH, -F, -CN или C_1 - C_4 -алкил;

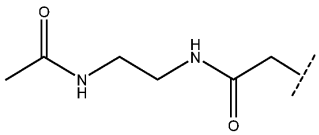
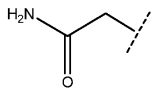
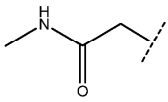
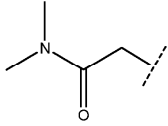
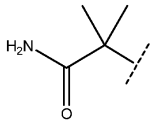
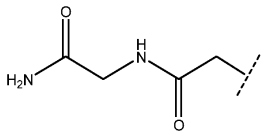
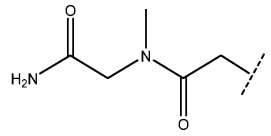
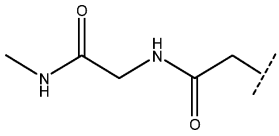
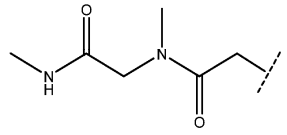
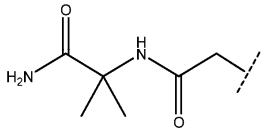
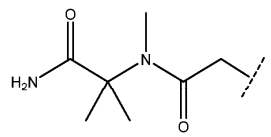
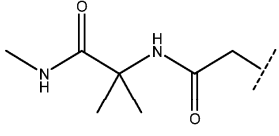
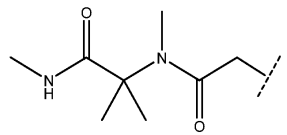
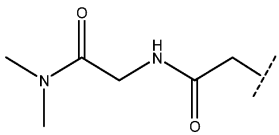
R^D означает -H или -F,

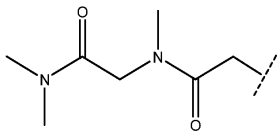
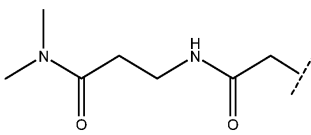
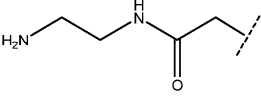
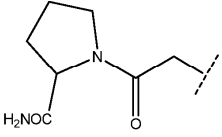
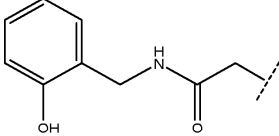
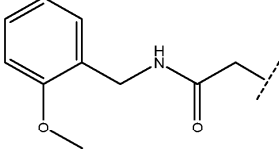
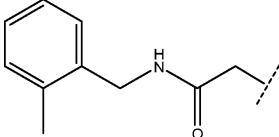
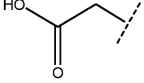
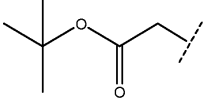
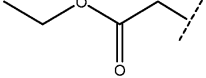
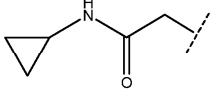
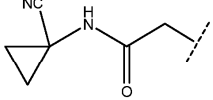
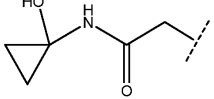
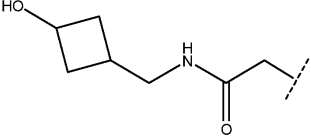
или его физиологически приемлемая соль.

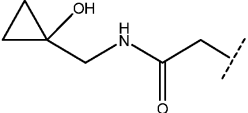
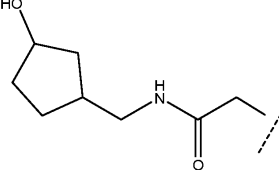
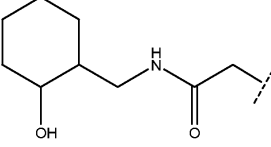
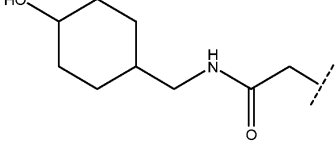
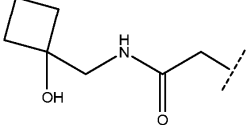
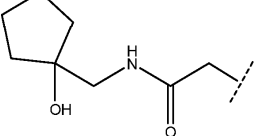
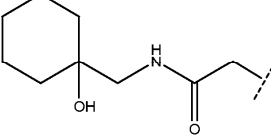
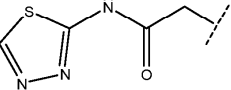
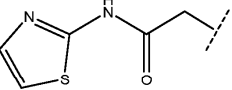
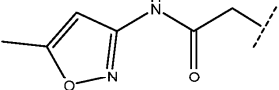
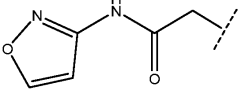
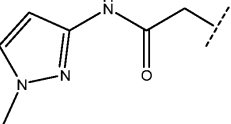
Предпочтительно субструктура соединений общей формулы (I), представленная обозначениями R^5 , X , R^9 и R^{10} , т.е.

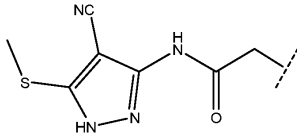
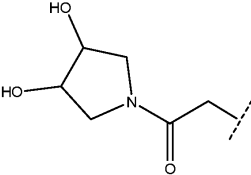
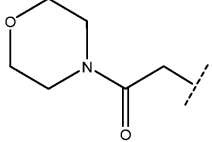
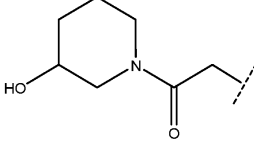
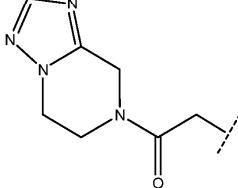
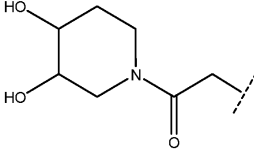
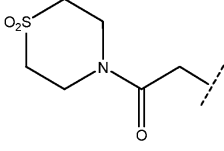
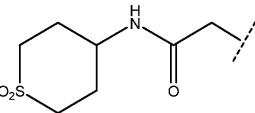
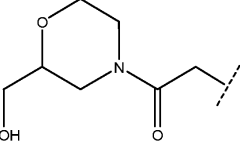
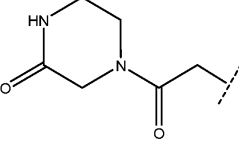
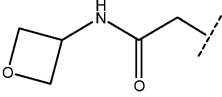
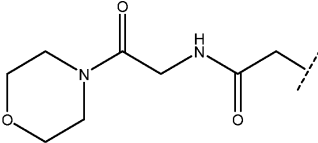


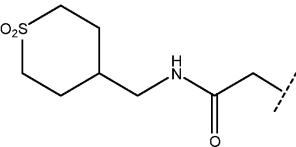
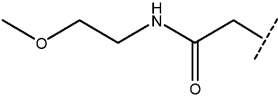
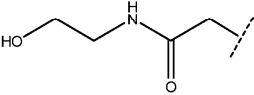
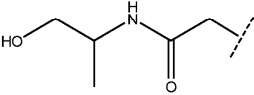
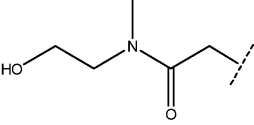
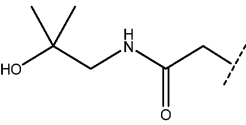
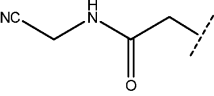
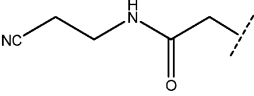
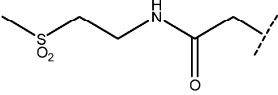
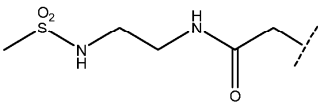
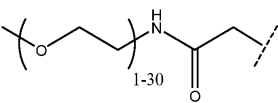
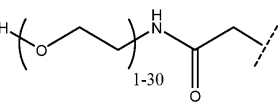
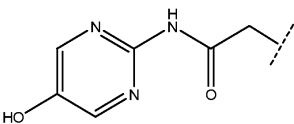
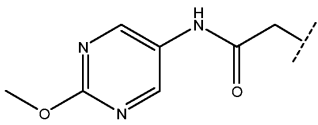
или соответствующая субструктура любой из приведенных выше общих формул (II-A)-(VIII-C) предпочтительно имеет значение, выбранное из группы, состоящей из

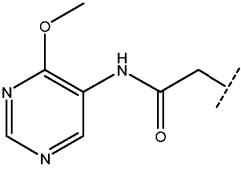
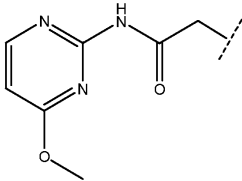
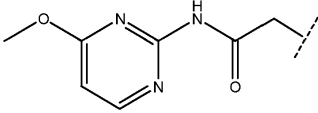
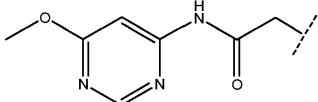
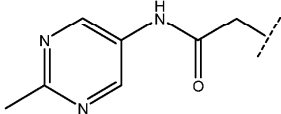
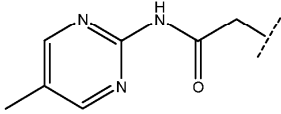
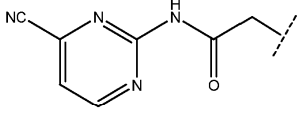
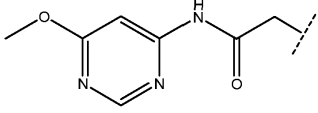
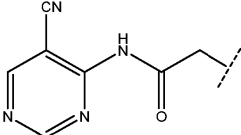
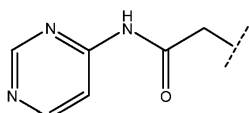
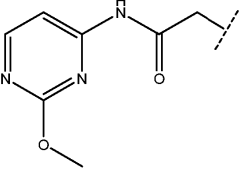
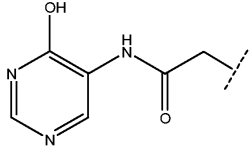
	
	
	
	
	
	
	

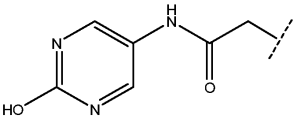
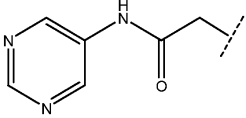
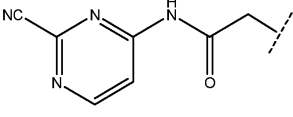
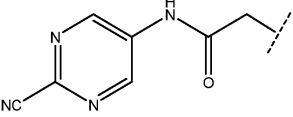
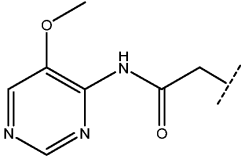
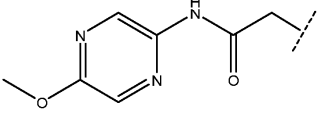
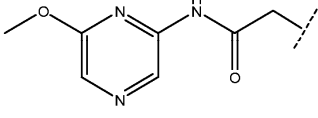
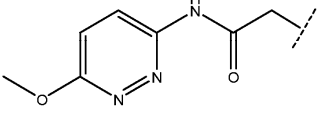
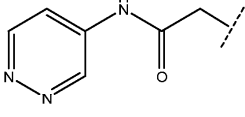
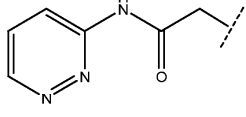
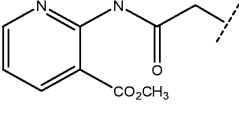
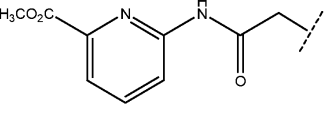
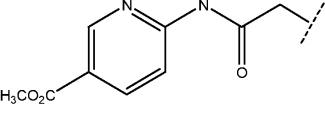
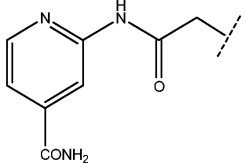
	
	
	
	
	
	
	

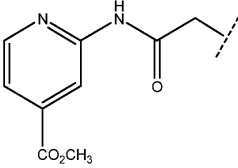
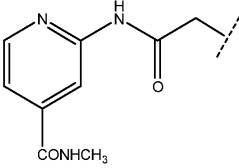
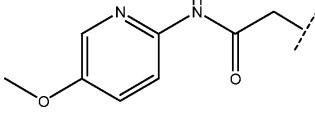
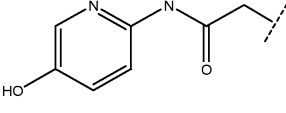
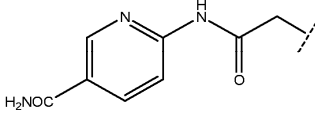
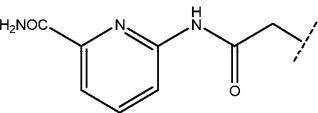
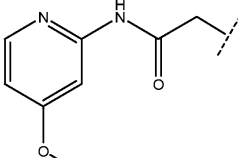
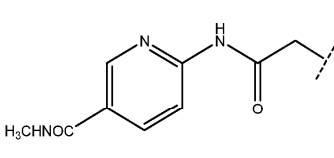
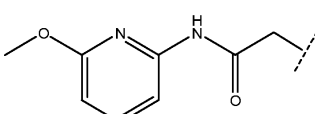
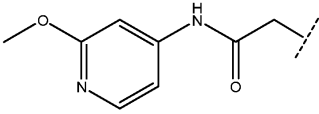
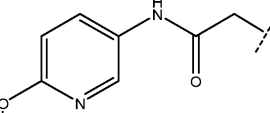
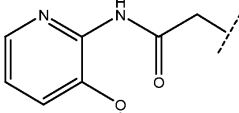
 <chem>CC(=O)NCC1CC1O</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1CCC(O)C1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC1CCCCC1C(O)C1CCCCC1</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1CCCCC1C(O)C1CCCCC1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC12CCC1C2O</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1CCCC1C(O)C1CCCC1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC1CCCCC1C(O)C1CCCCC1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccsc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccsc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccoc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccoc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccn1</chem>

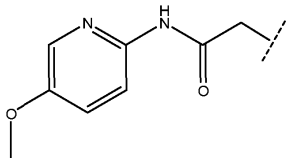
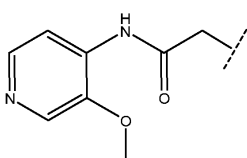
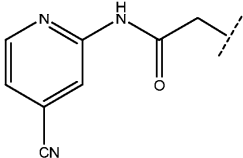
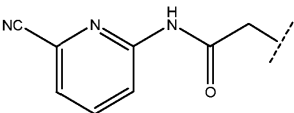
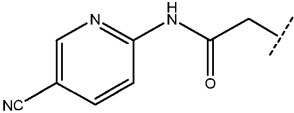
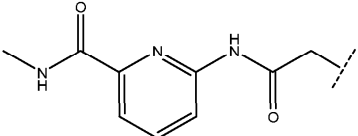
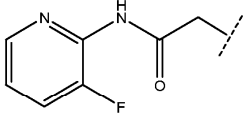
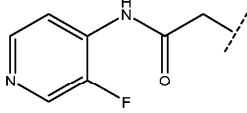
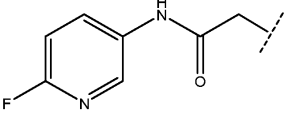
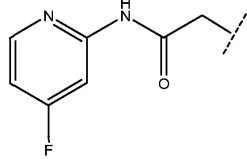
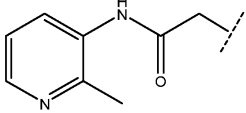
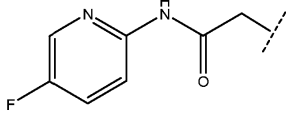
 <chem>CC(=O)Nc1nc(CS)c(C#N)n1</chem>	 <chem>CC(=O)N[C@@H](CO)[C@H](O)CO</chem>
 <chem>CC(=O)NCOCC</chem>	 <chem>CC(=O)NCCO</chem>
 <chem>CC(=O)N1CC2C(C)N3C=NC(C)N3CC2C1</chem>	 <chem>CC(=O)N[C@@H](CO)[C@H](O)CO</chem>
 <chem>CC(=O)NCC(=O)OS(=O)(=O)C</chem>	 <chem>CC(=O)NCC(=O)OS(=O)(=O)C</chem>
 <chem>CC(=O)NCCO</chem>	 <chem>CC(=O)NCC(=O)N</chem>
 <chem>CC(=O)NCC(=O)N</chem>	 <chem>CC(=O)NCC(=O)N</chem>

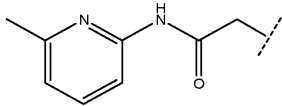
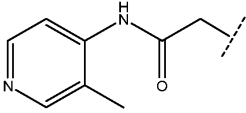
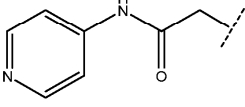
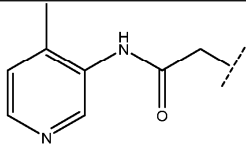
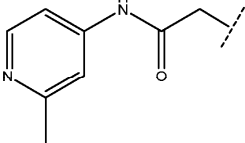
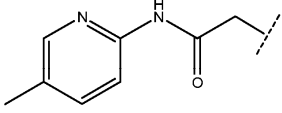
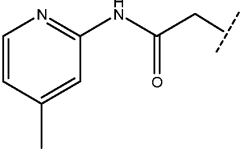
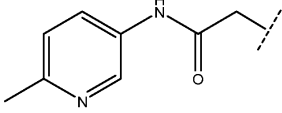
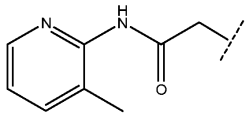
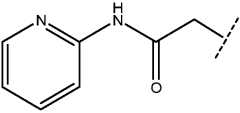
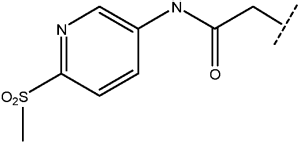
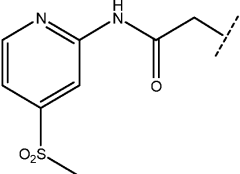
 <chem>CC(=O)NCCc1ccc(S(=O)(=O))cc1</chem>	 <chem>CC(=O)NCCOC</chem>
 <chem>CC(=O)NCCO</chem>	 <chem>CC(=O)NCC(C)O</chem>
 <chem>CC(=O)N(C)CCO</chem>	 <chem>CC(=O)NCC(C)(C)O</chem>
 <chem>CC(=O)NCC#N</chem>	 <chem>CC(=O)NCCC#N</chem>
 <chem>CC(=O)NCCS(=O)(=O)C</chem>	 <chem>CC(=O)NCCNS(=O)(=O)C</chem>
 <chem>CC(=O)NCCOCCOC</chem>	 <chem>CC(=O)NCCOCCO</chem>
 <chem>CC(=O)NCCc1ccnc(O)c1</chem>	 <chem>CC(=O)NCCc1ccnc(OC)c1</chem>

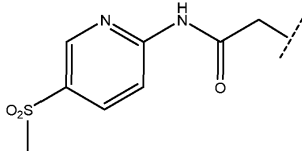
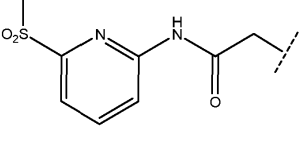
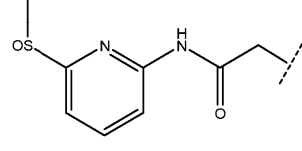
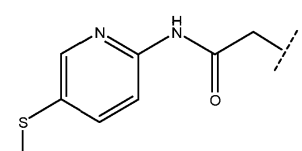
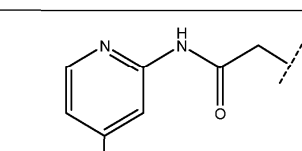
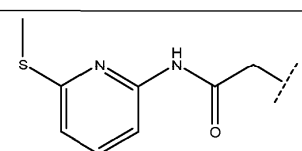
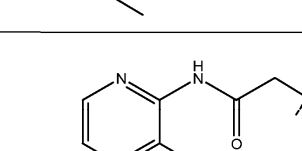
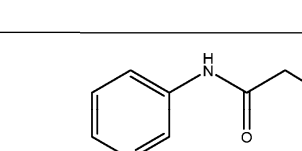
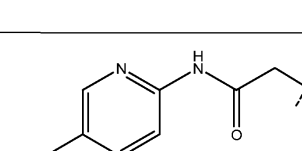
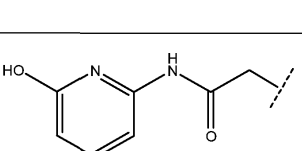
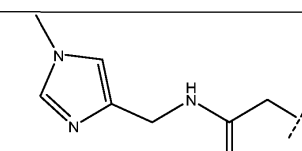
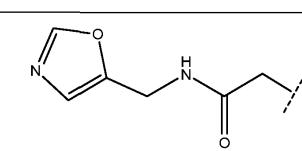
 <chem>COC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>	 <chem>COC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>
 <chem>COC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>	 <chem>COC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>
 <chem>CC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>	 <chem>CC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>
 <chem>N#CC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>	 <chem>COC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>
 <chem>N#CC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>	 <chem>C1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>
 <chem>COC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>	 <chem>OC1=NC=CC(=N1)NC(=O)CC</chem>

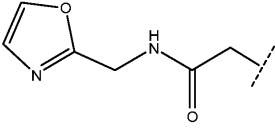
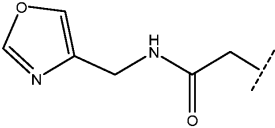
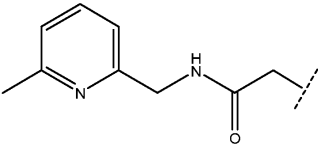
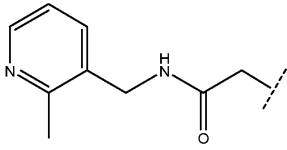
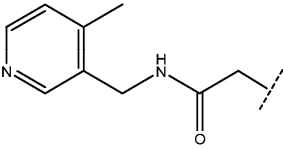
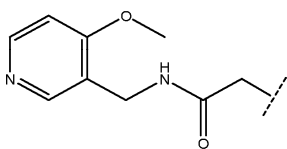
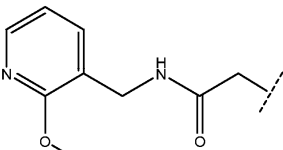
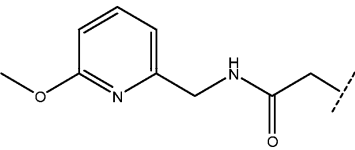
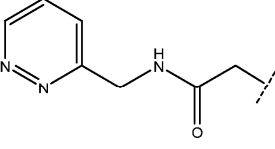
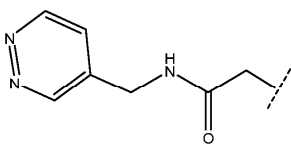
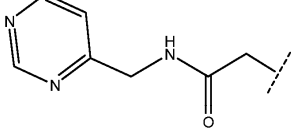
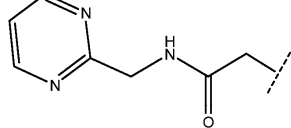
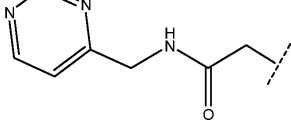
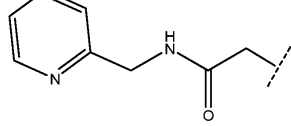
	
	
	
	
	
	
	

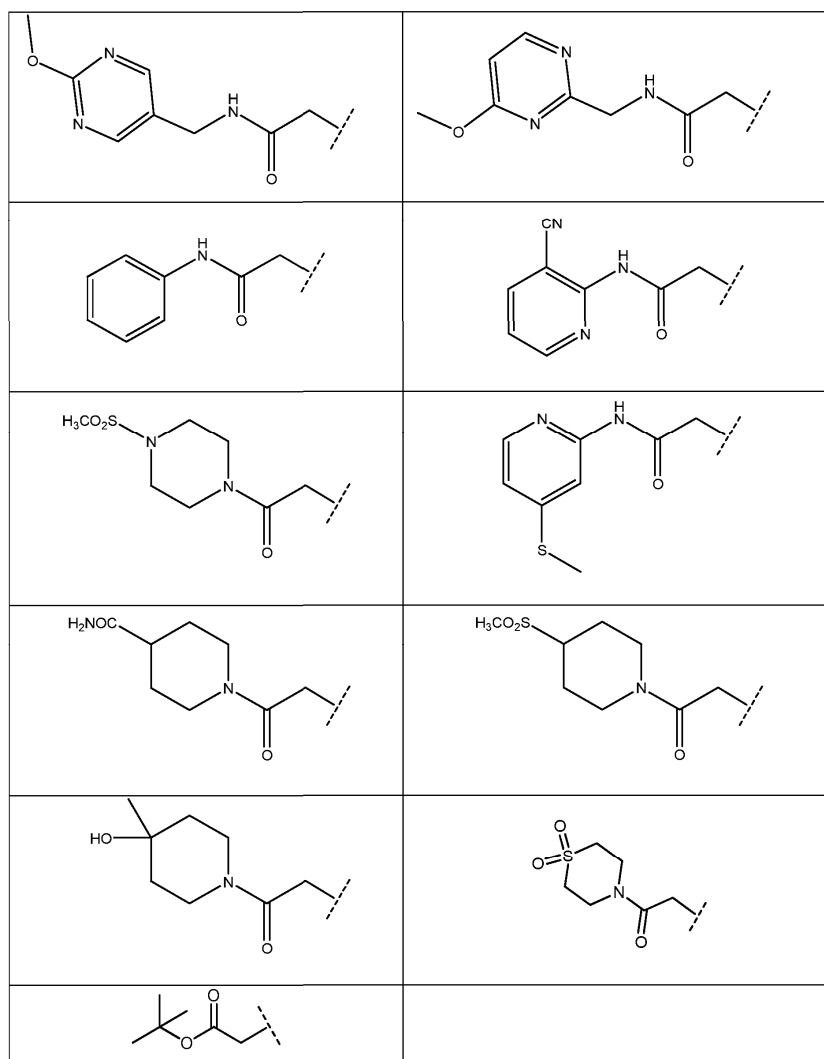
 <chem>CCOC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>	 <chem>CCNC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>	 <chem>CCNC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>	 <chem>CCNC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>	 <chem>CCNC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>
 <chem>CCOC(=O)Nc1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>	 <chem>CCNC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>
 <chem>CCOC(=O)Nc1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>	 <chem>CCNC(=O)c1cc(CNC(=O)CC)ncn1</chem>

 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)CC=C)N=C1</chem>	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)CC=C)N=C1</chem>
 <chem>N#CC1=CC=C(NC(=O)CC=C)N=C1</chem>	 <chem>N#CC1=CC=C(NC(=O)CC=C)N=C1</chem>
 <chem>N#CC1=CC=C(NC(=O)CC=C)N=C1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(C(=O)NCC=C)ncn1</chem>
 <chem>Fc1cc(CN(=O)CC=C)ncn1</chem>	 <chem>Fc1cc(CN(=O)CC=C)ncn1</chem>
 <chem>Fc1cc(CN(=O)CC=C)ncn1</chem>	 <chem>Fc1cc(CN(=O)CC=C)ncn1</chem>
 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)CC=C)N=C1</chem>	 <chem>Fc1cc(CN(=O)CC=C)ncn1</chem>

 <chem>CC1=CC=C(C(=N1)NC(=O)CC)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C(=NC1)NC(=O)CC)C</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1cccnc1</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C(=NC1)NC(=O)CC)C</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C(=NC1)NC(=O)CC)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C(=NC1)NC(=O)CC)C</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C(=NC1)NC(=O)CC)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C(=NC1)NC(=O)CC)C</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C(=NC1)C(=O)NCC)C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cccnc1</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C(=NC1)NC(=O)CC)S(=O)(=O)C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cccnc1S(=O)(=O)C</chem>

 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)C)cn1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)C)cn1</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)C)cn1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(SC)cn1</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)C)cn1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(SC)cn1</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)C)cn1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(SC)cn1</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)C)cn1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(SC)cn1</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)C)cn1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(SC)cn1</chem>

 <chem>CC(=O)NCC1=CN=COC1</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1=CN=COC1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC1=CC=C(C)N=C1</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1=CC=C(C)N=C1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC1=CC=C(C)N=C1</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1=CC=C(OC)N=C1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC1=CC=C(OC)N=C1</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1=CC=C(OC)N=C1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC1=NN=CNC1</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1=NN=CNC1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC1=NN=CNC1</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1=NN=CNC1</chem>
 <chem>CC(=O)NCC1=NN=CNC1</chem>	 <chem>CC(=O)NCC1=NN=CNC1</chem>



В особенно предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению

R^1 означает -H или -CH₃;

R^2 означает -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH₂-C(H)(CH₃)₂;

R^3 означает -фенил, -тиенил или -пиридирил, в каждом случае незамещенный или монозамещенный группой -F;

R^4 означает -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, -N(CH₃)₂ и -O-CH₃; или

-циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил, незамещенный или монозамещенный группой -F, -OH, -CN или -CH₃, где указанный -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

-оксетанил, незамещенный или монозамещенный группой -F, -OH, -CN или -CH₃, где указанный -оксетанил связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

X означает -O- или -NR⁶-;

R^5 означает -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-CH₃, -O-(CH₂-CH₂-O)₁₋₁₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₁₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -OH, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, незамещенного -C(=O)морфолинила, -NH-C(=O)-CH₃, -N(CH₃)₂ и NH-S(=O)₂-CH₃;

-циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил, незамещенный или монозамещенный группой -F, -OH, -CN или -CH₃, где указанный -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил необязательно связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

-гетероциклобутил, -гетероциклопентил или -гетероциклогексил, 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, -O-CH₃, -O-(CH₂-CH₂-O)₁₋₁₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₁₀-CH₃,

-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, =O, -OH, -SCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, незамещенного -C(=O)морфолинила, -NH-C(=O)-CH₃, -N(CH₃)₂ и NH-S(=O)₂-CH₃; где указанный -гетероциклобутил, -гетероциклопентил или гетероциклогексил необязательно связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

-оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил, -пиримидинил или 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин, 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, -CH₃, -O-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S-CH₃, где указанный -оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил, -пиримидинил или 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин необязательно связан через -CH₂-; или

-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, -CH₃, -O-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S-CH₃, где указанный -фенил необязательно связан через -CH₂-;

если X означает NR⁶, то R⁶ означает -H или -CH₃; или

если X означает NR⁶, то R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или -(метилсульфонил)пиперазинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из =O, -OH, -CH₂-OH, -C(=O)NH₂ и -S(=O)₂CH₃, где указанный -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или (метилсульфонил)пиперазинил необязательно конденсирован с имидазольным фрагментом, незамещенным; и

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ означают -H.

В особенно предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению

R¹ означает -H или -CH₃; и/или

R² означает -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH₂-C(H)(CH₃)₂; и/или

R³ означает -фенил, -тиенил или -пиридинил, в каждом случае незамещенный; предпочтительно R³ означает фенил, незамещенный; и/или

R⁴ означает -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, -N(CH₃)₂ и -O-CH₃; или

-циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил, незамещенный или монозамещенный группой -F, -OH, -CN или -CH₃, где указанный -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-; предпочтительно R⁴ означает -циклобутил, незамещенный или монозамещенный группой -OH, где указанный -циклобутил связан через -CH₂-; и/или

X означает -O- или -NR⁶-; и/или

R⁵ означает -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-CH₃, -O-(CH₂-CH₂-O)₁₋₁₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₁₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -OH, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, незамещенного -C(=O)морфолинила, -NH-C(=O)-CH₃, -N(CH₃)₂ и NH-S(=O)₂-CH₃; предпочтительно R⁵ означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный группой -OH;

-циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил, незамещенный или монозамещенный группой -F, -OH, -CN или -CH₃, где указанный -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил необязательно связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

-гетероциклобутил, -тетрагидро-2H-тиопиранилдиоксид, -CH₂-гетероциклобутил или -CH₂-тетрагидро-2H-тиопиранилдиоксид, в каждом случае незамещенный;

-оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил или -пиримидинил, 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, -CH₃, -O-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S-CH₃, где указанный -оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил или -пиримидинил необязательно связан через -CH₂-; предпочтительно R⁵ означает -пиридинил, незамещенный; или

-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, -CH₃, -O-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S-CH₃, где

указанный -фенил необязательно связан через $-\text{CH}_2-$; и/или

если X означает NR^6 , то R^6 означает -H или $-\text{CH}_3$; или

если X означает NR^6 , то R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или -(метилсульфонил)пиперазинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, где указанный -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или (метилсульфонил)пиперазинил необязательно конденсирован с имидазольным фрагментом, незамещенным; и/или

$\text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}^{17}, \text{R}^{18}, \text{R}^{19}$ и R^{20} означают -H.

Предпочтительно соединение по данному изобретению выбрано из группы, состоящей из

SC_1001	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтоксид)этоксид]этоксид]этоксид]этил]ацетамида
SC_1002	цис-6-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты метилового эфира
SC_1003	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]ацетамида
SC_1004	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]ацетамида
SC_1005	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-N-(метилкарбамоилметил)ацетамида
SC_1006	цис-6-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]никотиновой кислоты метилового эфира
SC_1007	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]метиламино]-2-метилпропионамида
SC_1008	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N,2-диметилпропионамида
SC_1009	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]метиламино]-N,2-диметилпропионамида
SC_1010	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(диметилкарбамоил)метил]-N-метилацетамида
SC_1011	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-2-метилпропионамида
SC_1012	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1013	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метоксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1014	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1015	цис-6-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоновой кислоты амида
SC_1016	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-гидроксициклобутил)метил]ацетамида
SC_1017	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-гидроксициклобутил)метил]ацетамида
SC_1018	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(1-гидроксициклопропил)метил]ацетамида
SC_1019	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-морфолин-4-ил-3-оксопропил)ацетамида
SC_1020	цис-N-(1-Дианоциклопропил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-

SC_1050	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метилсульфонилпиридин-2-ил)ацетамида
SC_1051	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метокси пиридин-2-ил)ацетамида
SC_1052	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфонилпиридин-3-ил)ацетамида
SC_1053	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метокси пиразин-2-ил)ацетамида
SC_1054	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метокси пиридин-2-ил)ацетамида
SC_1055	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метокси пиримидин-2-ил)ацетамида
SC_1056	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(оксазол-5-илметил)ацетамида
SC_1057	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(оксазол-2-илметил)ацетамида
SC_1058	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[2-[(3S,4S)-3,4-дигидрокси пиперидин-1-ил]-2-оксоэтил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-2-она
SC_1059	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[2-[(3S,4S)-3,4-дигидрокси пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-2-она
SC_1060	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[2-[(3S,4R)-3,4-дигидрокси пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-2-она
SC_1061	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-циклопропилацетамида
SC_1062	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамида
SC_1063	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-(3-гидрокси пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-2-она
SC_1064	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]ацетамида
SC_1065	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N,N-диметилацетамида
SC_1066	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-7-ил)этил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-2-она
SC_1067	цис-3-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N,N-диметилпропионамида
SC_1068	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]этил]ацетамида
SC_1069	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метокси пиримидин-5-ил)ацетамида
SC_1070	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метокси пиримидин-5-ил)ацетамида
SC_1072	цис-N-(5-Циано пиридин-2-ил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1073	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилпиридин-4-карбоновой кислоты амида
SC_1074	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метокси пиримидин-4-ил)ацетамида
SC_1075	цис-N-(2-Циано пиримидин-5-ил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1076	цис-6-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты амида
SC_1077	цис-N-(3-Циано пиридин-2-ил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1078	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1079	цис-6-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоновой кислоты амида

	ил]-N-(2-гидроксипиримидин-5-ил)ацетамида
SC_1111	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-гидроксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1112	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(1,1-диоксотиа-4-ил)ацетамида
SC_1113	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_1114	цис-2-[8-Диметиламино-1-(2-метоксизтил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-4-илацетамида
SC_1115	цис-2-[8-Диметиламино-1-(2-метоксизтил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1117	цис-N-(5-Циано пиримидин-4-ил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1118	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метилсульфанилпиридин-2-ил)ацетамида
SC_1119	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиримидин-2-ил)ацетамида
SC_1120	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфанилпиридин-2-ил)ацетамида
SC_1121	цис-2-[8-Диметиламино-1-(2-метоксизтил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксизтил)ацетамида
SC_1122	цис-2-[2-[8-Диметиламино-1-(2-метоксизтил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1123	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1124	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксизтил)ацетамида
SC_1125	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-гидроксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1126	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)метил]ацетамида
SC_1127	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиримидин-2-ил)метил]ацетамида
SC_1128	цис-N-(2-Циано пиримидин-4-ил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1129	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[6-(метилсульфинил)пиридин-2-ил]ацетамида
SC_1130	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-2-метилпропионамида
SC_1131	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилацетамида
SC_1132	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1133	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-(2-метоксизтокси)этокси]этил]ацетамида
SC_1134	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1135	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-N-(метилкарбамоилметил)ацетамида
SC_1136	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксидиклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонил-этил)ацетамида
SC_1137	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксидиклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-5-илацетамида
SC_1138	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфонилпиридин-2-ил)ацетамида
SC_1139	цис-2-[8-Диметиламино-1-(диметилкарбамоил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксизтил)ацетамида
SC_1140	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]метиламино]-2-метилпропионамида

SC_1141	цис-1-(1-Циклобутилметил)-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_1142	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксизетокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]ацетамида
SC_1143	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N,N-диметилацетамида
SC_1144	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-гидроксипиримидин-2-ил)ацетамида
SC_1145	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метилсульфонилпирдин-2-ил)ацетамида
SC_1146	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилацетамида
SC_1147	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1148	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1-пропил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-метилацетамида
SC_1149	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1150	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[4-(метилсульфинил)пирдин-2-ил]ацетамида
SC_1151	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-гидроксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1152	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонил-этил)ацетамида
SC_1154	цис-1-(1-Циклобутилметил)-3-[2-[(3S,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_1155	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксизтил)ацетамида
SC_1156	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(диметилкарбамоил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-4-илацетамида
SC_1157	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(диметилкарбамоил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1158	цис-2-[2-[8-Диметиламино-1-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1159	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1160	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1161	цис-2-[1-(8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1162	цис-2-[8-Диметиламино-1-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1163	цис-1-(1-Циклобутилметил)-3-[2-[(3S,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_1164	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1165	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-4-илацетамида
SC_1166	цис-2-[2-[8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1167	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксизтил)ацетамида
SC_1168	цис-2-[2-[1-(1-Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1169	цис-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1171	цис-2-[1-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1-пропил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-ацетил]амино]ацетамида

SC_1172	цис-2-[2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1173	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида
SC_1174	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(1,1-диоксотан-4-ил)ацетамида
SC_1175	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1176	цис-2-[1-(1-Цианоциклобутил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1177	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиладель)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида
SC_1178	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиладель)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1179	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-метиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N,2-диметилпропионамида
SC_1180	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида
SC_1181	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-N-(метилкарбамоилметил)ацетамида
SC_1182	цис-8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-3-[2-оксо-2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1183	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[8-диметиладель-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1184	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-гидроксициклобутил)метил]ацетамида
SC_1185	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-гидроксициклобутил)метил]ацетамида
SC_1186	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-гидроксициклопентил)метил]ацетамида
SC_1187	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридазин-4-илацетамида
SC_1188	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метоксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1189	цис-N-(2-Дианоэтил)-2-[8-диметиладель-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1190	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-5-илацетамида
SC_1191	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-4-илацетамида
SC_1192	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиладель)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метоксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1193	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-3-илацетамида
SC_1195	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1196	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-4-илацетамида
SC_1197	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксиэтил)ацетамида
SC_1198	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида
SC_1199	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]ацетамида
SC_1201	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-метиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1203	цис-(2S)-1-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]пирролидин-2-карбоновой кислоты амида

SC_1204	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N,N-диметилацетамида
SC_1205	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-(оксетан-3-ил)ацетамида
SC_1206	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1207	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-оксо-2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]-8- фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1208	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-(1,1-диоксотан-4-ил)ацетамида
SC_1209	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-2- оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1210	цис-N-(Карбаомилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1211	цис-N-(Циано-метил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1212	цис-N-(2-Ацетиламино-этил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1213	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-(2-метилсульфонил-этил)ацетамида
SC_1214	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2- оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1215	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-(1,1-диоксотан-4-ил)метил]ацетамида
SC_1216	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)-2- оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1217	цис-N-(2-Цианоэтил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1218	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида
SC_1219	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)ацетамида
SC_1220	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-[2-(2-гидрокси-этокси)этил]ацетамида
SC_1222	цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилацетамида
SC_1223	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-[2-(метансульфонамидо)этил]ацетамида
SC_1224	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-[(1-гидроксициклопентил)метил]ацетамида
SC_1225	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-[(4-гидроксициклогексил)метил]ацетамида
SC_1226	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-[2-(2-метоксизетокси)этил]ацетамида
SC_1227	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-[2-(диметиламино)этил]ацетамида
SC_1228	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-[метил-(2-метилпропил)амино]-2-оксо-8-фенил-1,3- диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1229	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-метилацетамида
SC_1230	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-пиримидин-4-илацетамида
SC_1231	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамида
SC_1232	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-пиридазин-3-илацетамида
SC_1233	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3- ил]-N-пиримидин-5-илацетамида
SC_1234	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-

	ил)-N-пиридазин-4-илацетамида
SC_1235	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метоксипиримидин-4-ил)ацетамида
SC_1236	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилпиридин-4-ил)ацетамида
SC_1300	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-илацетамида
SC_1301	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)ацетамида
SC_1302	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксизтил)ацетамида
SC_1303	цис-2-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)ацетамида
SC_1304	цис-2-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксизтил)ацетамида
SC_1305	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамида
SC_1306	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамида
SC_1308	цис-8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1-пропил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1309	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-2-илацетамида
SC_1310	цис-2-[1-[(1-Дианоциклобутил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1311	цис-2-[2-[1-[(1-Дианоциклобутил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида
SC_1312	цис-2-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1313	цис-3-[2-(1,1-Диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-метиламино-8-фенил-1-пропил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1317	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-2-илацетамида
SC_1318	цис-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1319	цис-2-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида
SC_1320	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1321	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метилсульфанилпиридин-2-ил)ацетамида
SC_1322	цис-3-[2-(1,1-Диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1323	цис-2-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида
SC_1324	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида
SC_1325	цис-3-[2-(1,1-Диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-этиламино-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1326	транс-3-[2-(1,1-Диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-этиламино-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-она
SC_1327	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида
SC_1328	цис-2-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида
SC_1329	транс-2-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида
SC_1330	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамида
SC_1331	цис-8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2,4-дионо
SC_1332	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-N-фенилацетамида
SC_1333	цис-N-(Карбаомилметил)-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-

	диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид
SC_1334	цис-2-(8-Диметиламино-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил)-N-фенилацетамид
SC_1335	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]ацетамид
SC_1336	цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-(2-метоксизетокси)этокси]этил]ацетамид
SC_1337	цис-3-[2-(1,1-Диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2,4-диола
SC_1338	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил)-N-[2-[2-(2-метоксизетокси)этокси]этил]ацетамид
SC_1339	цис-N-(Карбамоилметил)-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил)ацетамид
SC_1340	цис-N-(Карбамоилметил)-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил)-N-метилацетамид
SC_1341	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[8-диметиламино-1-(оксетан-3-илметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид
SC_1342	цис-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-2-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил)ацетамид
SC_1343	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]ацетамид
SC_1344	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид
SC_1345	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид
SC_1346	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты трет-бутилового эфира
SC_1347	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид
SC_1348	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонил-этил)ацетамид
SC_1349	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид
SC_1350	цис-1-[2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]ацетил]пиперидин-4-карбоновой кислоты амида
SC_1351	цис-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[2-(4-метилсульфонилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1352	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид
SC_1353	транс-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид
SC_1354	транс-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид
SC_1355	цис-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1356	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид
SC_1357	транс-1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1358	транс-8-Диметиламино-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1359	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид
SC_1360	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид
SC_1361	цис-1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1362	цис-1-[2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]ацетил]пиперидин-4-карбоновой кислоты амида
SC_1363	транс-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]ацетамид
SC_1364	транс-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид
SC_1365	транс-1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1366	цис-1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[2-(4-метилсульфонилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1368	цис-8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1369	транс-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-3-ил)ацетамид
SC_1370	транс-8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1371	цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она
SC_1372	цис-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,3-диазапиристо[4.5]декан-2-она

и их физиологически приемлемых солей.

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

В соответствии с данным изобретением, если явно 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 этим, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -C(CH₃)₂C(=O)NH₂, -CH₂C(CH₃)₂C(=O)NH₂ и -CH₂CH₂C(=O)N(CH₃)₂.

В соответствии с данным изобретением, если явно не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен-", "-C₁-C₄-алкилен" и любые другие алкиленовые остатки могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Примеры насыщенного алкилена включают, но не ограничиваются этим, -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 этим, -CH=CH-, -C≡C-, -C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH-CH=CH- и -CH=CH-C≡C-.

В соответствии с данным изобретением, если явно не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен-", "-C₁-C₄-алкилен" и любые другие алкиленовые остатки могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Примеры замещенного -C₁-C₆-алкилен- включают, но не ограничиваются этим, -CHF-, -CF₂-, -CHON- и -C(=O)-.

В соответствии с данным изобретением фрагменты могут быть связаны через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. фрагменты могут быть связаны с центральной структурой соединения общей формулы (I) не напрямую, а могут быть связаны с центральной структурой соединения общей формулы (I) или ее периферической частью через линкер -C₁-C₆-алкилен-.

В соответствии с данным изобретением "3-12-членный циклоалкильный фрагмент" означает неароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов углерода, но не содержащий гетероатомов в кольце. Примеры предпочтительных насыщенных 3-12-членных циклоалкильных фрагментов по данному изобретению включают, но не ограничиваются этим, циклопропан, циклобутан, цикlopentan, циклогексан, циклогептан, циклооктан, гидриндан и декалин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных циклоалкильных фрагментов по данному изобретению включают, но не ограничиваются этим, циклопропен, циклобутен, цикlopenten, цикlopentadien, циклогексен, 1,3-циклогексадиен и 1,4-циклогексадиен. 3-12-Членный циклоалкильный фрагмент, который связан с соединением по данному изобретению, в своей периферической части может быть необязательно конденсирован с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В таких случаях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают в сумму 3-12 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-1H-индол, декагидрохинолин, декагидроизохинолин, октагидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин и декагидрохиноксалин, 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 этим, 2,3-дигидро-1H-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 этим, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин и 5,6,7,8-тетрагидрохиназолин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный циклоалкильный фрагмент.

В соответствии с данным изобретением 3-12-членный циклоалкильный фрагмент может быть необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 3-12-членный циклоалкильный фрагмент может быть связан с соединением общей формулы (I) не напрямую, а может быть связан с ним через линкер -C₁-C₆-алкилен-. Примеры включают, но не ограничиваются этим, -CH₂-циклопропил, -CH₂-циклобутил, -CH₂-циклопентил, -CH₂-циклогексил, -CH₂CH₂-циклопропил, -CH₂CH₂-циклобутил, CH₂CH₂-циклопентил и -CH₂CH₂-циклогексил.

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

В соответствии с данным изобретением "3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент" означает неароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов, причем каждый цикл независимо друг от друга содержит 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом сера может быть окислена (S(=O) или S(=O)₂), а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом бициклические или трициклические системы могут иметь общий гетероатом(ы). Примеры предпочтительных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, азиридин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пира-

золидин, пиперидин, пиперазин, триазолидин, тетразолидин, оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиран, тиепан, тетрагидротифен, диазепан, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиадиазолидин, морфолин, тиоморфолин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов по данному изобретению включают, но не ограничиваются этим, оксазолин, пиразолин, имидазолин, изоксазолин, тиазолин, изотиазолин и дигидропиран. 3-12-Членный гетероциклоалкильный фрагмент, который связан с соединением по данному изобретению, в своей периферической части может быть необязательно 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 таких случаях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают в сумму 3-12 кольцевых атомов 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов. Примеры 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, октагидро-1Н-индол, декагидрохинолин, декагидроизохинолин, октагидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин и декагидрохиноксалин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент. Примеры 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента, конденсированного с 6-14-членным арильным фрагментом, включают, но не ограничиваются этим, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, который связан через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент. Пример 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента, конденсированного с 5-14-членными гетероарильными фрагментами, включает, но не ограничивается этим, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиперазин, который связан через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент.

В соответствии с данным изобретением 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент может быть необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент может быть связан с соединением общей формулы (I) не напрямую, а может быть связан с ним через линкер -C₁-C₆-алкилен-. Указанный линкер может быть связан с кольцевым атомом углерода или с кольцевым гетероатомом 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются этим, -CH₂-оксетан, -CH₂-пирролидин, -CH₂-пиперидин, -CH₂-морфолин, -CH₂CH₂-оксетан, -CH₂CH₂-пирролидин, -CH₂CH₂-пиперидин и -CH₂CH₂-морфолин.

В соответствии с данным изобретением, если явно 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 этим, 2-карбоксамидо-N-пирролидинил-, 3,4-дигидрокси-N-пирролидинил, 3-гидрокси-N-пиримидинил, 3,4-дигидрокси-N-пиримидинил, 3-оксо-N-пиперазинил, -тетрагидро-2Н-тиопиранилдиоксид и тиопиранил-диоксид.

В соответствии с данным изобретением "6-14-членный арильный фрагмент" означает ароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 6 до 14 кольцевых атомов углерода, но не содержащий гетероатомов в кольце. Примеры предпочтительных 6-14-членных арильных фрагментов по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, бензол, нафталин, антрацен и фенантрен. 6-14-Членный арильный фрагмент, который связан с соединением по данному изобретению, в своей периферической части может быть необязательно конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В таких случаях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают в сумму 6-14 кольцевых атомов углерода 6-14-членных гетероциклоалкильных фрагментов. Примеры 6-14-членных арильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются этим, 2,3-дигидро-1Н-инден и тетралин, которые в каждом случае связаны через 6-14-членный арильный фрагмент. Примеры 6-14-членного арильного фрагмента, конденсированного с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, включают, но не ограничиваются этим, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, который связан через 6-14-членный арильный фрагмент. Примеры 6-14-членных арильных фрагментов, конденсированных с 5-14-членными гетероарильными фрагментами, включают, но не ограничиваются этим, хинолин, изохинолин, феназин и феноксазин, которые в каждом случае связаны через 6-14-членный арильный фрагмент.

В соответствии с данным изобретением 6-14-членный арильный фрагмент может быть необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 6-14-членный арильный фрагмент может быть связан с соединением общей формулы (I) не напрямую, а может быть связан с ним через линкер -C₁-C₆-алкилен-. Указанный линкер может быть связан с кольцевым атомом углерода или с кольцевым гетероатомом 6-14-членного арильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются этим, -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅ и -CH=CH-C₆H₅.

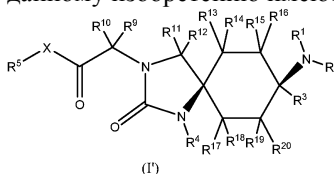
В соответствии с данным изобретением, если явно не указано иное, 6-14-членный арильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенных 6-14-членных арильных фрагментов включают, но не ограничиваются этим, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 2-метоксифенил и 3-метоксифенил.

В соответствии с данным изобретением "5-14-членный гетероарильный фрагмент" означает ароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 6 до 14 кольцевых атомов, причем каждый цикл независимо друг от друга содержит 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом бициклические или трициклические системы могут иметь общий гетероатом(ы). Примеры предпочтительных 5-14-членных гетероарильных фрагментов по данному изобретению включают, но не ограничиваются этим, пиррол, пирозол, имидазол, триазол, тетразол, фуран, тиофен, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, индолизин, 9Н-хинолизин, 1,8-нафтиридин, пурин, имидазо[1,2-а]пиазин и птеридин. 5-14-Членный гетероарильный фрагмент, который связан с соединением по данному изобретению, в своей периферической части может быть необязательно конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В таких случаях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают в сумму 6-14 кольцевых атомов углерода 6-14-членных гетероциклоалкильных фрагментов. Примеры 5-14-членных гетероарильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются этим, 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, включают, но не ограничиваются этим, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин, который связан через 5-14-членный гетероарильный фрагмент. Примеры 5-14-членных гетероарильных фрагментов, конденсированных с 6-14-членными арильными фрагментами, включают, но не ограничиваются этим, хинолин, изохинолин, феназин и феноксазин, которые в каждом случае связаны через 5-14-членный гетероарильный фрагмент.

В соответствии с данным изобретением 5-14-членный гетероарильный фрагмент может быть необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 5-14-членный гетероарильный фрагмент может быть связан с соединением общей формулы (I) не напрямую, а может быть связан с ним через линкер -C₁-C₆-алкилен-. Указанный линкер может быть связан с кольцевым атомом углерода или с кольцевым гетероатомом 5-14-членного гетероарильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются этим, -CH₂-оксазол, -CH₂-изоксазол, -CH₂-имидазол, -CH₂-пиридин, -CH₂-пиримидин, -CH₂-пиридазин, -CH₂CH₂-оксазол, -CH₂CH₂-изоксазол, -CH₂CH₂-имидазол, -CH₂CH₂-пиридин, -CH₂CH₂-пиримидин и -CH₂CH₂-пиридазин.

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

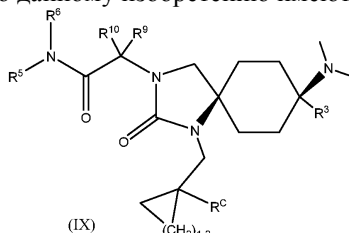
Предпочтительно соединения по данному изобретению имеют структуру общей формулы (I')



где R¹-R⁵, R⁹-R²⁰ и X являются такими, как определено выше, или его физиологически приемлемая соль.

В одном предпочтительном варианте реализации избыток цис-изомера, обозначенного таким образом, составляет по меньшей мере д.и. 50%, более предпочтительно по меньшей мере д.и. 75%, еще более предпочтительно по меньшей мере д.и. 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере д.и. 95% и, в частности, по меньшей мере д.и. 99%.

Предпочтительно соединения по данному изобретению имеют структуру общей формулы (IX)



где R^C означает -H или -OH;

R³ означает -фенил или -3-фторфенил;

R^5 означает $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2C(=O)NH_2$;

R^6 означает $-H$ или $-CH_3$ или

R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(CH_2)_5-$, где указанное кольцо является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-CH_3$, $-OH$, $-S(=O)_2CH_3$ и $-C(=O)NH_2$;

R^9 и R^{10} независимо друг от друга означают $-H$ или $-CH_3$,

или его физиологически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению представлены в форме свободных оснований.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению представлены в форме физиологически приемлемых солей.

Для целей данного описания "соль" следует понимать как любую форму соединения, в которой предусмотрена ионная форма, или которая заряжена и связана с противоионом (катионом или анионом), или находится в растворе. Указанные термин также следует понимать как означающий комплексы соединения с другими молекулами и ионами, в частности комплексы, которые ассоциированы посредством ионных взаимодействий. Предпочтительные соли являются физиологически приемлемыми, в частности физиологически приемлемыми солями с анионами или кислотами, или также соли, образованные с физиологически приемлемой кислотой.

Физиологически приемлемые соли с анионами или кислотами представляют собой соли конкретного рассматриваемого соединения с неорганическими или органическими кислотами, которые являются физиологически приемлемыми, в частности, при применении у людей и/или других млекопитающих. Примеры физиологически приемлемых солей конкретных кислот включают, но не ограничиваются ими, соли хлористоводородной кислоты, серной кислоты и уксусной кислоты.

Данное изобретение также включает изотопные изомеры соединения по данному изобретению, в которых по меньшей мере один атом соединения заменен на изотоп соответствующего атома, который отличается от преобладающего в природе изотопа, а также любые смеси изотопных изомеров такого соединения. Предпочтительные изотопы представляют собой 2H (дейтерий), 3H (тритий), ^{13}C и ^{14}C .

Некоторые соединения по данному изобретению подходят для модулирования фармакодинамического ответа от одного или более опиоидных рецепторов (мю, дельта, каппа, NOP/ORL-1) как центрально, так и периферически или в обоих вариантах. Фармакодинамический ответ может относиться к указанному соединению, которое стимулирует (агонизирует) или ингибирует (антагонизирует) один или более из указанных рецепторов. Некоторые соединения по данному изобретению могут антагонизировать один опиоидный рецептор, а также агонизировать один или более других рецепторов. Соединения по данному изобретению, обладающие активностью агониста, могут быть либо полными агонистами, либо частичными агонистами.

В данном контексте соединения, которые связываются с рецепторами и имитируют регуляторный эффект эндогенных лигандов, определяют как "агонисты". Соединения, которые связываются с рецептором, но не оказывают регуляторного действия, и, напротив, блокируют связывание лигандов с рецептором, определяют как "антагонисты".

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению являются агонистами по мю-опиоидному (MOP), и/или каппа-опиоидному (KOP), и/или дельта-опиоидному (DOP), и/или ноцицептиновому опиоидному (NOP/ORL-1) рецепторам.

Соединения по данному изобретению эффективно связываются с рецепторами MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP.

Соединения по данному изобретению могут быть модуляторами по рецепторам MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP, и, следовательно, соединения по данному изобретению можно использовать/вводить для лечения, облегчения или предупреждения боли.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению являются агонистами одного или более опиоидных рецепторов. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению являются агонистами рецепторов MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению являются антагонистами одного или более опиоидных рецепторов. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению являются антагонистами рецепторов MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению обладают одновременно (i) активностью агониста по рецептору NOP и (ii) активностью агониста по одному или более из рецепторов MOP, KOP и DOP.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению обладают одновременно (i) активностью агониста по рецептору NOP и (ii) активностью антагониста по одному или более из рецепторов MOP, KOP и DOP.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению обладают одновременно (i) активностью антагониста по рецептору NOP и (ii) активностью агониста по одному или более из рецепторов MOP, KOP и DOP.

тору MOR;

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, но не существенной активностью по рецептору KOR;

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, но не существенной активностью по рецептору DOR;

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, но не существенной активностью по рецептору MOR, а также не существенной активностью по рецептору KOR;

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, но не существенной активностью по рецептору MOR, а также не существенной активностью по рецептору DOR; или

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, но не существенной активностью по рецептору MOR, а также не существенной активностью по рецептору KOR, а также не существенной активностью по рецептору DOR.

В некоторых вариантах реализации предпочтительно в отношении рецепторов центральной нервной системы, соединения по данному изобретению обладают активностью антагониста по рецептору NOP, а также активностью агониста по рецептору DOR. В некоторых вариантах реализации предпочтительно в отношении рецепторов центральной нервной системы, соединения по данному изобретению

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, а также активностью агониста по рецептору DOR;

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, а также активностью агониста по рецептору DOR, но не существенной активностью по рецептору MOR;

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, а также активностью агониста по рецептору DOR, но не существенной активностью по рецептору KOR; или

обладают активностью антагониста по рецептору NOP, а также активностью агониста по рецептору DOR, но не существенной активностью по рецептору MOR, а также не существенной активностью по рецептору KOR.

Для целей данного описания "не обладает существенной активностью" означает, что активность (агониста/антагониста) данного соединения по данному рецептору меньше в 1000 или более раз по сравнению с его активностью (агониста/антагониста) по одному или более другим опиоидным рецепторам.

Дополнительный аспект данного изобретения относится к соединениям по данному изобретению как лекарственным средствам.

Дополнительный аспект данного изобретения относится к соединениям по данному изобретению для применения при лечении боли. Дополнительный аспект данного изобретения относится к способу лечения боли, включающему введение облегчающего боль количества соединения по данному изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку. Предпочтительно боль является острой или хронической. Предпочтительно боль является ноцицептивной или невропатической.

Дополнительный аспект данного изобретения относится к соединениям по данному изобретению для применения при лечении нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств, нейropsychиатрических расстройств и злоупотребления/зависимости от психоактивных веществ. Дополнительный аспект данного изобретения относится к способу лечения любого из вышеупомянутых расстройств, заболеваний или патологических состояний, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку.

Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтической композиции, которая содержит физиологически приемлемый носитель и по меньшей мере одно соединение по данному изобретению.

Предпочтительно композиция по данному изобретению является твердой, жидкой или пастообразной; и/или содержит соединение по данному изобретению в количестве от 0,001 до 99 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 70 мас.% от общей массы композиции.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может необязательно содержать подходящие добавки и/или вспомогательные вещества и/или необязательно дополнительные активные ингредиенты.

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

Фармацевтическая композиция по данному изобретению содержит соединение по данному изобретению предпочтительно в количестве 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.% от общей массы фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению предпочтительно предназначена для системного, местного или локального введения, предпочтительно для перорального введения.

Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, которая содержит фармацевтическую композицию по данному изобретению.

В одном предпочтительном варианте реализации фармацевтическую лекарственную форму по данному изобретению составляют для введения два раза в сутки, для введения один раз в сутки или для введения реже, чем один раз в сутки. Предпочтительно введение является системным, в частности пероральным.

Фармацевтическую лекарственную форму по данному изобретению можно вводить, например, в виде жидкой лекарственной формы в виде растворов для инъекций, капель или соков, или в виде полутвердой лекарственной формы в виде гранул, таблеток, пеллет, повязок, капсул, пластырей/пластырей с напылением или аэрозолей. Выбор вспомогательных веществ и т.д., а также их количества для применения зависит от того, будет ли такая форма введения использована орально, перорально, парентерально, внутривенно, интраперитонеально, интрадермально, внутримышечно, интраназально, буккально, ректально или локально, например, на кожу, слизистую оболочку или в глаза.

Фармацевтические лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, гранул, капель, соков и сиропов подходят для перорального введения, а растворы, суспензии, легко восстанавливаемые сухие препараты, а также спреи подходят для парентерального, местного введения и ингаляций. Соединения по данному изобретению в форме депо, в растворенной форме или в виде пластыря, необязательно с добавлением агентов, ускоряющих проникновение через кожу, представляют собой подходящие препараты для чрескожного введения.

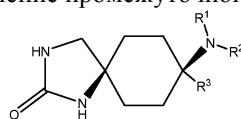
Количество соединений по данному изобретению, подлежащее введению пациенту, варьируется в зависимости от массы пациента, от типа введения, от показания и от тяжести заболевания. Как правило, вводят от 0,00005 до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,001 до 10 мг/кг по меньшей мере одного соединения по данному изобретению.

Другой аспект данного изобретения относится к способу получения соединений по данному изобретению. Подходящие способы синтеза соединений по данному изобретению, в принципе, известны специалистам в данной области техники.

Ниже описаны предпочтительные способы синтеза.

Соединения по данному изобретению можно получать различными способами синтеза. В зависимости от способа синтеза получают, а затем приводят во взаимодействие различные промежуточные соединения.

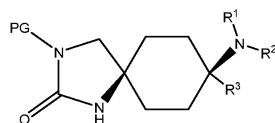
В предпочтительном варианте реализации синтез соединений по данному изобретению проводят по способу синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIa)



(IIIa)

где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше.

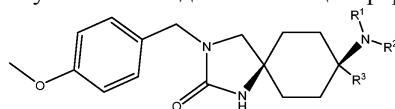
В другом предпочтительном варианте реализации синтез соединений по данному изобретению проводят по способу синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIb)



(IIIb)

где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше, и PG представляет собой защитную группу.

Предпочтительно защитная группа представляет собой -п-метоксибензил. Так, в другом предпочтительном варианте реализации синтез соединений по данному изобретению проводят по способу синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIc)



(IIIc)

где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше.

Как указано выше, в общей формуле (IIIc) -п-метоксибензильный фрагмент представляет собой защитную группу, которую можно отщеплять в процессе синтеза.

В другом предпочтительном варианте реализации синтез соединений по данному изобретению проводят способом синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIa) и общей формулы (IIIb); или промежуточного соединения общей формулы (IIIa) и общей формулы

(IIIc); или промежуточного соединения общей формулы (IIIb) и общей формулы (IIIc); или промежуточного соединения общей формулы (IIIa), общей формулы (IIIb) и общей формулы (IIIc).

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение, но их не следует толковать как ограничение его объема.

Примеры

"Комн. т-ра" означает комнатную температуру ($23 \pm 7^\circ\text{C}$), "М" означает концентрацию в моль/л, "водн." означает водный, "безводн." означает безводный, "насыщ." означает насыщенный, "р-р" означает раствор, "конц." означает концентрированный.

Дополнительные сокращения:

насыщенный солевой раствор - насыщенный водный раствор хлорида натрия,

KX - колоночная хроматография,

cHex - циклогексан,

DXM - дихлорметан,

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,

ДМФА - N,N-диметилформамид,

EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид,

Et - этил,

эфир - диэтиловый эфир,

ЭА - этилацетат,

EtOAc - этилацетат,

EtOH - этанол,

ч - час(ы),

H₂O - вода,

HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфат,

LDA - диизопропиламид лития,

Me - метил,

m/z - отношение массы к заряду,

MeOH - метанол,

MeCN - ацетонитрил,

мин - минуты,

МС - масс-спектрометрия,

NBS - N-бромсукцинимид,

NEt₃ - триэтиламин,

Pd₂(dba)₃ - трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0),

ПЭ - петролейный эфир (60-80°C),

реакц. смесь - реакционная смесь,

комн. т-ра - комнатная температура,

ТЗР - 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид,

МТБЭ - метил-трет-бутиловый эфир,

ТГФ - тетрагидрофуран,

ТФК - трифторуксусная кислота,

об./об. - объем к объему,

мас./мас. - масса к массе,

XantPhos - 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Выход полученных соединений не оптимизировали. Все температуры указаны без поправок.

Все исходные материалы, которые не описаны в явном виде, были либо доступны в продаже (информация о поставщиках, таких как, например, Acros, Aldrich, Bachem, Butt park, Enamin, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, и т.д. представлена в базе данных доступных химических реактивов Symyx® (Available Chemicals Database) компании MDL, Сан-Рамон, США, или в базе данных SciFinder® компании ACS, Вашингтон, федеральный округ Колумбия, США соответственно, например), либо их синтез уже подробно описан в специализированной литературе (методики синтеза представлены в базе данных Reaxys® компании Elsevier, Амстердам, Нидерланды, или в базе данных SciFinder® компании ACS, Вашингтон, федеральный округ Колумбия, США соответственно, например), либо могут быть получены с применением стандартных способов, известных специалистам в данной области техники.

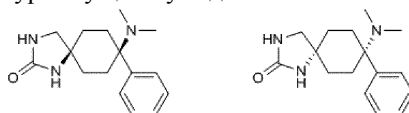
Соотношения смешивания растворителей или элюентов для хроматографии указаны в об./об.

Все промежуточные продукты и иллюстративные соединения аналитически описывали с помощью масс-спектрометрии (МС, m/z для [M+H]⁺). Кроме того, для всех иллюстративных соединений и выборочных промежуточных продуктов проводили ¹H-ЯМР и ¹³C спектроскопию.

Примечание в отношении стереохимии.

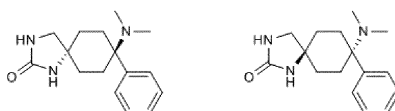
цис Относится к относительной конфигурации соединений, описанных в данном документе, в кото-

рых оба атома азота изображены с одной стороны циклогексанового кольца, как продемонстрировано на следующей иллюстративной структуре. Существует два возможных изображения



цис-конфигурация

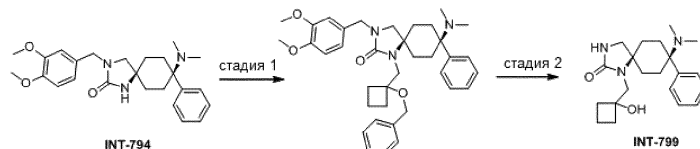
транс Относится к соединениям, в которых оба атома азота находятся на противоположных сторонах циклогексанового кольца, как продемонстрировано на следующей иллюстративной структуре. Существует два возможных изображения:



транс-конфигурация

Синтез промежуточных соединений

Синтез INT-799. цис-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он



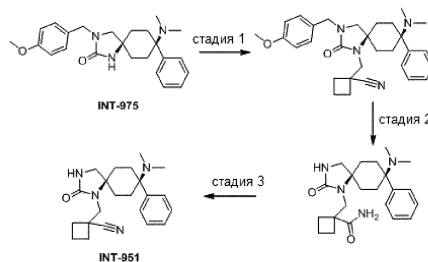
Стадия 1. цис-1-((1-(Бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он.

NaOH (1,42 г, 35,5 ммоль) добавляли к раствору цис-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-она (INT-794) (3 г, 7,09 ммоль) в ДМСО (90 мл) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 30 мин. Добавляли ((1-(бромметил)циклобуток-си)метил)бензол (5,4 г, 21,3 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 дней при 80°C. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4×300 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 65-70% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением 2,5 г (59%) цис-1-((1-(бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-она (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,8).

Стадия 2. цис-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он.

ТФК (12 мл) добавляли к цис-1-((1-(бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-ону (2,5 г, 4,18 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 6 ч. Завершение реакции контролировали по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (до pH 10) и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 500 мг (33%) цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-она (INT-799) (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0.5). [M+H]⁺ 358,2.

Синтез INT-951. цис-1-[(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-1-ил)метил]-циклобутан-1-карбонитрил



Стадия 1. 1-((цис-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрил.

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

диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-975) (5 г, 12,72 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0°C в течение 10 мин. По каплям добавляли 1-(бромметил)циклобутанкарбонитрил (4,4 г, 25,44 ммоль) в течение 10 мин при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили водой и экстрагировали органический продукт этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 5 г (неочищенный) 1-((цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрила в виде смолистой коричневой жидкости. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

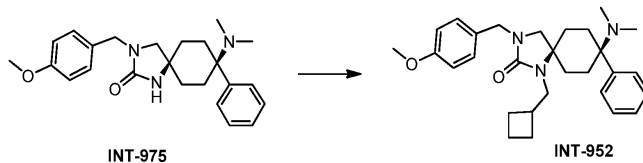
Стадия 2. 1-((цис-8-(Диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

ТФК (100 мл) добавляли к 1-((цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрилу (5 г, 10,28 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (до pH 10) и экстрагировали органический продукт дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5 г (неочищенный) 1-((цис-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамид. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 1-((цис-8-(Диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрил.

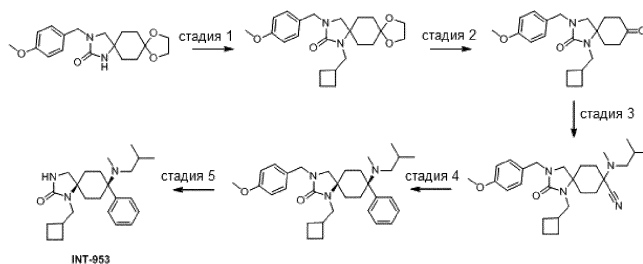
Тионилхлорид (35 мл) добавляли к 1-((цис-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамиду (3,5 г, 9,11 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (до pH 10) и экстрагировали органический продукт дихлорметаном (3×150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1,3 г (34% за три стадии) цис-1-[(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил]-циклобутан-1-карбонитрила (INT-951). [M+H]⁺ 367,2.

Синтез INT-952. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



К раствору цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-975) (10 г, 25 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли KOtBu (7,1 г, 63 ммоль) при 50°C. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником, одной порцией добавляли циклобутилметилбромид (11,3 г, 76 ммоль) и продолжали перемешивание при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Снова добавляли KOtBu (7,1 г) и циклобутилметилбромид (11,3 г). Реакционную смесь оставляли перемешиваться еще на 2 часа при кипячении с обратным холодильником, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали *in vacuo*. Остаток фильтровали через слой силикагеля, используя смесь ДХМ/MeOH (19/1 об./об.). Фильтрат концентрировали *in vacuo*, а полученное твердое вещество перекристаллизовали из горячего этанола с получением 7,8 г цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-952). [M+H]⁺ 461,3.

Синтез INT-953. цис-1-(Циклобутилметил)-8-(метил-(2-метилпропил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1. 1-Циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-он.

К перемешанному раствору 3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-

2-она (4 г, 12,04 ммоль) в безводном ДМФА (60 мл) добавляли NaN (1,38 г, 60% дисперсия в масле, 36,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, по каплям добавляли бромметилциклобутан (3 мл, 26,5 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 50 ч. Анализ ТСХ показал полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (нейтральный оксид алюминия, EtOAc - петролейный эфир (2:8)) с получением 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazаспиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-она (2,4 г, 50%, белое твердое вещество). Система ТСХ: EtOAc - петролейный эфир (6:4); $R_f=0,48$.

Стадия 2. 1-Циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-дион.

К перемешанному раствору 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazаспиро[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 комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Анализ ТСХ показал полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230-400 меш, EtOAc - петролейный эфир (1:3)→(3:7)) с получением 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (650 мг, 73%, бесцветное вязкое маслянистое вещество). Система ТСХ: EtOAc - петролейный эфир (6:4); $R_f=0,40$.

Стадия 3. 1-(Циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил.

К перемешанному раствору N-изобутил-N-метиламина (1,34 мл, 11,23 ммоль) и MeOH/ H_2O (8 мл, 1:1, об./об.) добавляли 4н. водн. HCl (1,5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин при 0°C (ледяная баня). Добавляли раствор 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (1 г, 2,80 ммоль) в MeOH (7 мл) и KCN (548 мг, 8,42 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 20 ч. Анализ ТСХ показал полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (1,3 г, вязкое желтое маслянистое вещество). Система ТСХ: EtOAc - петролейный эфир (1:1); $R_f=0,45$. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

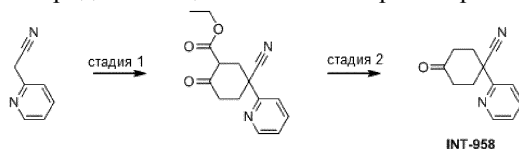
Стадия 4. цис-1-(Циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Круглодонную колбу, содержащую 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (1,3 г, 2,81 ммоль), охлаждали на ледяной бане (~0°C) и медленно добавляли раствор фенолмагнийбромида (26 мл, ~2 М в ТГФ) при 0-5°C. Ледяную баню убирали и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин, затем разбавляли насыщ. водн. NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (4×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого вязкого маслянистого вещества. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230-400 меш, элюент: EtOAc - петролейный эфир (15:85)→(2:4)) с получением цис-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (135 мг, 10%, белое твердое вещество). Система ТСХ: EtOAc - петролейный эфир (1:1); $R_f=0,6$.

Стадия 5. цис-1-(Циклобутилметил)-8-(метил-(2-метилпропил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Круглодонную колбу, содержащую цис-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (130 мг, 0,25 ммоль), охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли смесь ТФК/ CH_2Cl_2 (2,6 мл, 1:1, об./об.) при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч, затем гасили метанольным раствором NH_3 (10 мл, ~10% в MeOH) и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого вязкого маслянистого вещества. Полученный остаток дважды очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230-400 меш, элюент: MeOH - CHCl_3 (1:99) → (2:98)) с получением цис-1-(циклобутилметил)-8-(метил-(2-метилпропил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-953) (65 мг, 66%, белое твердое вещество). Система ТСХ: MeOH - CHCl_3 (5:95); $R_f=0,25$; $[\text{M}+\text{H}]^+ 384,3$.

Синтез INT-958. 4-Оксо-1-пиридин-2-илциклогексан-1-карбонитрил



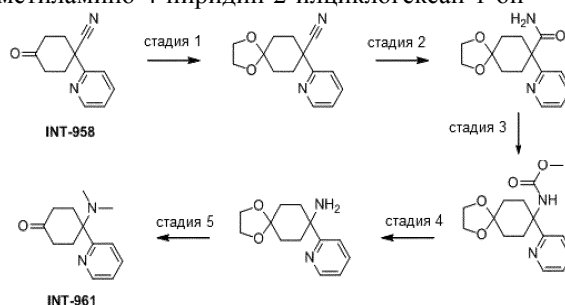
Стадия 1. Этил-5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилат.

KOtBu (57,0 г, 508,4 ммоль) добавляли к раствору 2-(пиридин-2-ил)ацетонитрила (50,0 г, 423,7 ммоль) и этилакрилата (89,0 г, 889,8 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 68,0 г (60%; неочищенный) этил-5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилата в виде коричневой жидкости (система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире; R_f: 0,65).

Стадия 2. 4-Оксо-1-пиридин-2-илциклогексан-1-карбонитрил.

Раствор этил-5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилата (68,0 г, 250,0 ммоль) добавляли к смеси конц. водн. HCl и ледяной уксусной кислоты (170/510 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 44,0 г (88%) 4-оксо-1-пиридин-2-илциклогексан-1-карбонитрила INT-958 в виде коричневого твердого вещества (система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире; R_f: 0,45). [M+H]⁺ 201,1.

Синтез INT-961. 4-Диметиламино-4-пиридин-2-илциклогексан-1-он



Стадия 1. 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил.

Раствор 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрила (INT-958) (44,0 г, 220,0 ммоль), этиленгликоля (27,0 г, 440,0 ммоль) и PTSA (4,2 г, 22,0 ммоль) в толуоле (450 мл) нагревали до 120°C в течение 16 ч с применением прибора Дина-Старка. Все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 45,0 г (85%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила в виде светло-коричневого твердого вещества (система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире; R_f: 0,55).

Стадия 2. 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксамид.

Карбонат калия (50,0 г, 368,84 ммоль) и 30% водн. H₂O₂ (210,0 мл, 1844,2 ммоль) добавляли к раствору 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (45,0 г, 184,42 ммоль) в ДМСО (450 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (1,5 л) и перемешивали в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой, петролейным эфиром и сушили при пониженном давлении с получением 32,0 г (66%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксамид в виде белого твердого вещества. (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R_f: 0,35).

Стадия 3. Метил-8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илкарбамат.

Смесь 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксамид (25,0 г, 95,41 ммоль), гипохлорита натрия (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 промывали твердый остаток метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенный органический слой промывали 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. (система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R_f: 0,52).

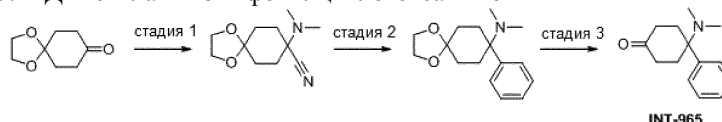
Стадия 4. 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.

Суспензию метил-8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илкарбамата (18,0 г, 61,64 ммоль) в 10 мас.% водн. NaOH (200 мл) нагревали до 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, твердый остаток промывали водой и экстрагировали объединенный фильтрат EtOAc (4×200 мл). Объединенный органический слой промывали 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. (система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R_f: 0,22).

Стадия 5. 4-Диметиламино-4-пиридин-2-илциклогексан-1-он.

Цианоборгидрид натрия (13,7 г, 0,213 моль) по частям добавляли к раствору 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин (12,5 г, 53,418 ммоль) и 35 мас.% водн. Формальдегида (45 мл, 0,534 моль) в ацетонитриле (130 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 10,5 г (72%) 4-диметиламино-4-пиридин-2-илциклогексан-1-она (INT-961) в виде светло-коричневого твердого вещества. (система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R_f : 0,32). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219,1.

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



Стадия 1. 8-(Диметиламино)-1,4-диоксаспиро [4.5]декан-8-карбонитрил.

Гидрохлорид диметиламина (52 г, 0,645 моль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро-[4.5]-декан-8-она (35 г, 0,224 ммоль) в MeOH (35 мл) при комнатной температуре 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 комнатной температуре, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 44 г 8-(диметиламино)-1,4-диоксаспиро-[4.5]-декан-8-карбонитрила (93%) в виде белого твердого вещества.

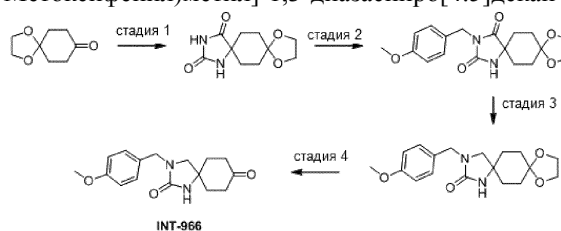
Стадия 2. N,N-Диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.

8-(Диметиламино)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (35 г, 0,167 моль) в ТГФ (350 мл) по каплям добавляли к 3 М раствору фенилмагнибромид в диэтиловом эфире (556 мл, 1,67 моль) при -10°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре от -10°C до 0°C, а затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 л) и экстрагировали EtOAc (2×600 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 60 г N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин в виде жидкости.

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

Раствор N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин (32 г, 0,123 моль) в бн. водн. HCl (320 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Водный слой подщелачивали до pH 10 с помощью твердого NaOH и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток промывали гексаном и сушили *in vacuo* с получением 7 г 4-диметиламино-4-фенилциклогексан-1-она (INT-965) (25% за 2 стадии) в виде коричневого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218,1.

Синтез INT-966. 3-[(4-Метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-дион



Стадия 1. 9,12-Диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4^8.2^5]тетрадекан-1,3-дион.

KCN (93,8 г, 1441,6 ммоль) и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (271,8 г, 1729,9 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (150 г, 961 ммоль) в $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1 об./об.) (1,92 л) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили *in vacuo* с получением 120 г (55%) 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4^8.2^5]тетрадекан-1,3-диона. Фильтрат экстрагировали ДХМ ($2 \times 1,5$ л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением еще 30 г (14%) 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4^8.2^5]тетрадекан-1,3-диона (система ТСХ: 10% метанола в ДХМ; R_f : 0,4).

Стадия 2. 2-[(4-Метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-1,3-дион.

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 перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляли раствор п-метоксибензилбромид (96 мл, 663,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (1,0 л) и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×1,5 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром и пентаном и сушили при пониженном давлении с получением 151 г (65%) 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-1,3-диона в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,6).

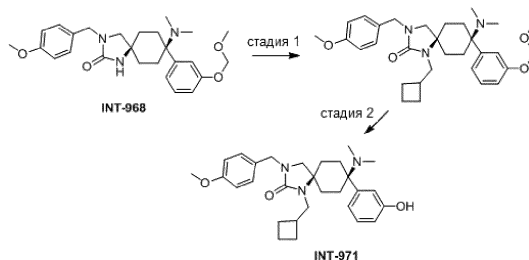
Стадия 3. 2-[(4-Метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-он.

AlCl₃ (144,3 г, 1082,6 ммоль) добавляли к раствору LiAlH₄ (2 М в ТГФ) (433 мл, 866,10 ммоль) в ТГФ (4,5 л) при 0°C в атмосфере аргона и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-1,3-дион (150 г, 433,05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (500 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2×2,0 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением 120 г (84%) 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-она в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ, Rf: 0,5).

Стадия 4. 3-[(4-Метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-дион.

Раствор 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-она (120 г, 361,03 ммоль) в бн. водн. HCl (2,4 л) перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×2,0 л). Водный слой подщелачивали до pH 10 с помощью 50% водн. NaOH, а затем экстрагировали ДХМ (2×2,0 л). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток промывали гексаном и сушили in vacuo с получением 90 г 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (INT-966) в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,4) [M+H]⁺ 289,11.

Синтез INT-971. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



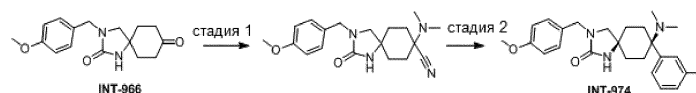
Стадия 1. цис-8-(Диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Аналогично способу, описанному для INT-951, стадии 1, превращали цис-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметил)фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-968) в цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-(3-(метоксиметокси)фенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Стадия 2. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

ТФК (0,2 мл) 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°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка препаративной ТСХ (3% MeOH в ДХМ в качестве подвижной фазы) получали 50 мг (18%) цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-971) в виде грязновато-белого твердого вещества. (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,20) [M+H]⁺ 478,3.

Синтез INT-974. **цис-8-Диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он**



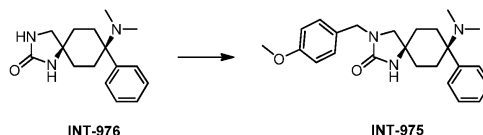
Стадия 1. 8-(Диметиламино)-3-(4-метоксibenзил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбонитрил.

Гидрохлорид диметиламина (76,4 г, 936,4 ммоль) добавляли к раствору 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2,8-диона (INT-966) (90 г, 312,13 ммоль) в MeOH (180 мл) при комнатной температуре 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 контролировали завершение реакции по ЯМР. Реакционную смесь разбавляли водой (1,0 л) и экстрагировали органический продукт этилацетатом (2×2,0 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 90 г (85%) 8-(диметиламино)-3-(4-метоксibenзил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбонитрила в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,35,0,30).

Стадия 2. **цис-8-Диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он**.

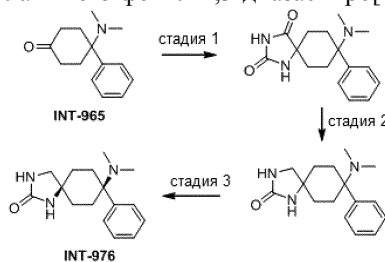
3-Фторфенилмагнийбромид (1 М в ТГФ) (220 мл, 219,17 ммоль) по частям добавляли к раствору 8-(диметиламино)-3-(4-метоксibenзил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбонитрила (15 г, 43,83 ммоль) в ТГФ (300 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Реакцию проводили в 4 партиях (15 г×2 и 5 г×2) и объединяли партии для очистки. После очистки неочищенного продукта колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (230-400 меш) (2 раза) (0-20% метанола в ДХМ в качестве элюента), с последующим промыванием пентаном получали 5,6 г (11%) **цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она** (INT-974) в виде грязновато-белого твердого вещества. (система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ в присутствии аммиака; Rf: 0,1). [M+H]⁺ 412,2.

Синтез INT-975. **цис-8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он**



KOtBu (1 М в ТГФ) (29,30 мл, 29,30 ммоль) добавляли к раствору **цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она** INT-976 (8,0 г, 29,30 ммоль) в ТГФ (160 мл) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляли 4-метоксibenзилбромид (4,23 мл, 29,30 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NH₄Cl (150 мл) и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Реакцию проводили в 2 партиях (8 г×2) и объединяли партии для очистки. После очистки неочищенного продукта колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в ДХМ), с последующим промыванием пентаном получали 11 г (47%) **цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она** (INT-975) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 394,2

Синтез INT-976. **цис-8-Диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он**



Стадия 1. 8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2,4-дион.

В закрытой пробирке суспендировали 4-диметиламино-4-фенилциклогексан-1-он (INT-965) (2 г, 9,22 ммоль) в 40 мл EtOH/H₂O (1:1 об./об.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли (NH₄)₂CO₃ (3,62 г, 23,04 ммоль) и KCN (0,6 г, 9,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли ледяной водой, и фильтровали через

стеклянные фильтры. Твердый остаток сушили при пониженном давлении с получением 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (1,8 г, 86%) в виде грязновато-белого кристаллического вещества (ТСХ: 80% EtOAc в гексане; Rf: 0,25).

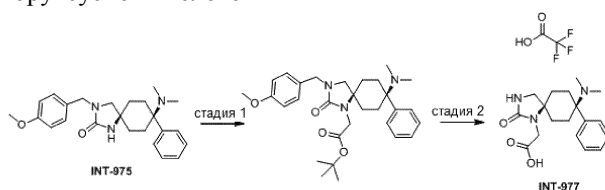
Стадия 2. 8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

LiAlH₄ (2 М в ТГФ) (70 мл, 139,4 ммоль) добавляли к раствору 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (10 г, 34,8 ммоль) в ТГФ/Et₂O (2:1 об./об.) (400 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором Na₂SO₄ (100 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением 5,7 г (59%) 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества. (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ, Rf: 0,3).

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

Смесь цис- и транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (8 г, 29,30 ммоль) очищали препаративной хиральной СЖХ (колонок: Chiralcel AS-H, 60% CO₂, 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. [M+H]⁺ 274,2.

Синтез INT-977. цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)уксусная кислота; соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



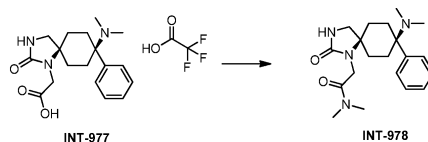
Стадия 1. цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир.

Раствор цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-975) (5,0 г, 12,7 ммоль) в ТГФ (18 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором LDA (2 М в смеси ТГФ/гептан/эфир, 25,4 мл, 50,8 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. Затем раствор снова охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутилбромацетат (5,63 мл, 38,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле получали цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир (4,4 г).

Стадия 2. цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)уксусная кислота, соль с трифторуксусной кислотой.

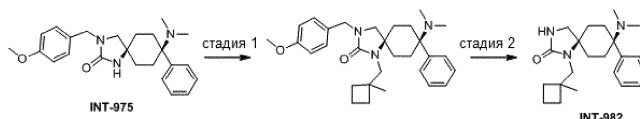
цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир (200 мг, 0,4 ммоль) растворяли в ТФК (5 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры все летучие вещества удаляли in vacuo. Остаток растворяли в ТГФ (1 мл) и по каплям добавляли в диэтиловый эфир (20 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)уксусной кислоты; соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (INT-977) (119 мг) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 332,2.

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



цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)уксусную кислоту (INT-977), соль с трифторуксусной кислотой (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 комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли 1 М водн. Na₂CO₃ (5 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3×5 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)-N,N-диметилацетамида (INT-978) (39 мг) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 359,2.

Синтез INT-982. **цис-8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**



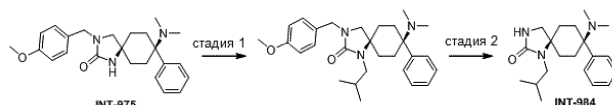
Стадия 1. **цис-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**.

Раствор NaOH (2,85 г, 71,2 ммоль) в ДМСО (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли **цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он** (INT-975) (7,00 г, 17,8 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 15 мин. Добавляли 1-(бромметил)-1-метилциклобутан (8,7 г, 53,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (70 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле получали **цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он** (6,5 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2. **цис-8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**.

К раствору **цис-8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он** (6,66 г, 14,0 ммоль) в ДХМ (65 мл) добавляли ТФК (65 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и воде (60 мл) и подщелачивали 2 М водн. NaOH до pH 10. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После кристаллизации остатка из EtOAc получали **цис-8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он** (INT-982) (3,41 г) в виде грязновато-белого твердого вещества. [M+H]⁺ 356,3.

Синтез INT-984. **цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**



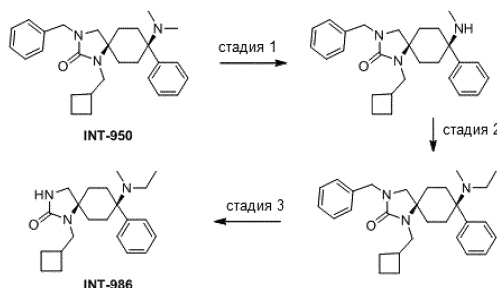
Стадия 1. **цис-8-(Диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**.

Аналогично способу, описанному для INT-951, стадии 1, превращали **цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он** (INT-975) в **цис-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**.

Стадия 2. **цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**.

Аналогично способу, описанному для INT-982, стадии 2, превращали **цис-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он** в **цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он** (INT-984).

Синтез INT-986. **цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**



Стадия 1. **цис-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он**.

N-Йодсукцинимид (3,11 г, 13,92 ммоль) добавляли к раствору **цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[фенилметил]-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он** (INT-950) (4 г, 9,28 ммоль) в смеси ацетонитрила и ТГФ (1:1 об./об., 80 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали 2н. водн. NaOH до pH ~10 и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток энергично перемешивали со смесью 10 мас.% водн. лимон-

ной кислоты (5 мл) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали 5н. водн. NaOH до pH ~10 и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением 3,5 г (неочищенный) цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она в виде твердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,60).

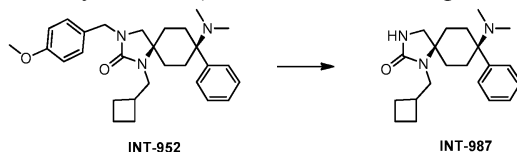
Стадия 2. цис-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Цианоборгидрид натрия (1,56 г, 25,17 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (3,5 г, 8,39 ммоль), ацетальдегида (738 мг, 16,78 ммоль, 2 экв.) и уксусной кислоты (0,5 мл) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (230-400 меш) (20-25% этилацетата в петролейном эфире) получали 2,3 г (62%) цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она в виде твердого вещества. (система ТСХ: 50% EtOAc в петролейном эфире; R_f: 0,65).

Стадия 3. цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-986).

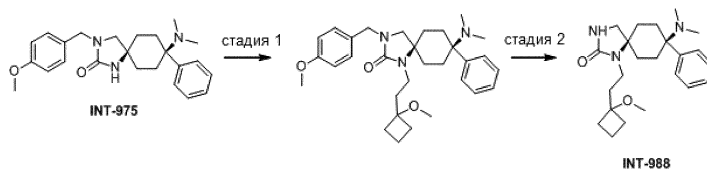
Металлический натрий (1,18 г, 51,68 ммоль, 10 экв.) добавляли в жидкий аммиак (~25 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Добавляли раствор цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (2,3 г, 5,16 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем гасили насыщ. водн. NH₄Cl, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×50 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 грязновато-белого твердого вещества. (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R_f: 0,15). [M+H]⁺ 356,3.

Синтез INT-987. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Аналогично способу, описанному для INT-982, стадии 2, превращали цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-952) в цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-987).

Синтез INT-988. цис-8-(Диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



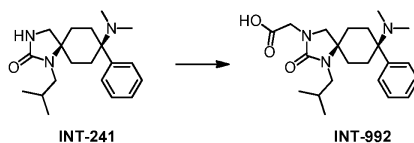
Стадия 1. цис-8-(Диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Гидроксид натрия (78,06 мг, 4,0 экв.) суспендировали в ДМСО (3,5 мл), перемешивали в течение 10 мин, добавляли 8-(диметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-975) (192,0 мг, 1,0 экв.), перемешивали реакционную смесь в течение 5 мин, затем добавляли 2-(1-метоксициклобутил)этил 4-метилбензолсульфонат (416,2 мг, 3,0 экв.) в ДМСО (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (283 мг желтого маслянистого вещества) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент ДХМ/EtOH, от 98/2 до 96/4) с получением 8-(диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она, 163 мг (66%).

Стадия 2. цис-8-(Диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-988).

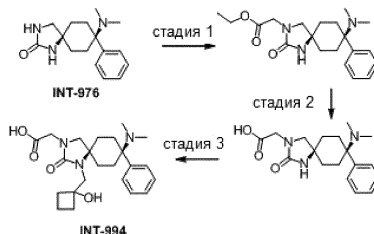
Аналогично способу, описанному для INT-982, стадии 2, превращали цис-8-(диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он в цис-8-(диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-988). Масса: m/z 386,3 (M+H)⁺.

Синтез INT-992. *цис*-2-[8-Диметиламино-1-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]-уксусная кислота



цис-8-Диметиламино-1-(2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он (INT-241) (0,9 г, 2,73 ммоль) добавляли к раствору NaH (60 мас.% в минеральном масле, 1,64 г, 41,03 ммоль) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C и по каплям добавляли этил-2-бромацетат (4,56 г, 27,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли небольшим количеством воды и подкисляли уксусной кислотой. Полученную смесь снова концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш (25 об. % MeOH в ДХМ) с получением 1,1 г *цис*-2-[8-диметиламино-1-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты (INT-992) в виде твердого вещества. $[M+H]^+$ 388,3.

Синтез INT-994. *цис*-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота



Стадия 1. Этил-2-(*цис*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)ацетат.

KOtBu (1 М в ТГФ) (54,90 мл, 54,95 ммоль) добавляли к раствору *цис*-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (INT-976) (10 г, 36,63 ммоль) в ТГФ (950 мл) в атмосфере аргона при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Добавляли раствор этилбромацетата (5,06 мл, 43,96 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией с получением требуемого продукта в 2 фракциях: фракция 1: 2,2 г этил-2-(*цис*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)ацетат (чистота 68%, по данным ЖХМС) в виде грязновато-белого твердого вещества, и фракция 2: 3,2 г этил-2-(*цис*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)ацетата (чистота 32%, по данным ЖХМС), а также 1,1 г не прореагировавшего исходного вещества. Фракцию 1 использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-(*цис*-8-(Диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)уксусная кислота.

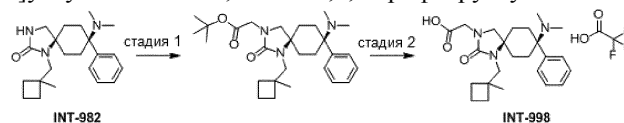
Смесь этил-2-(*цис*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)ацетата (чистота 68%, 2,2 г, 6,128 ммоль) и порошкообразного NaOH (981 мг, 24,513 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере аргона. Гидролиз сложного эфира контролировали по ЖХМС. Толуол выпаривали при пониженном давлении, а полученный неочищенный продукт (2,4 г) дополнительно очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 0,93 г 2-(*цис*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты.

Стадия 3. 2-(*цис*-8-(Диметиламино)-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)уксусная кислота.

К раствору 2-(*цис*-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты (1,5 г, 4,532 ммоль) в толуоле (45 мл) одной порцией добавляли порошкообразный NaOH (725,08 мг, 18,127 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Толуол выпаривали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в ДМСО (45 мл) в атмосфере аргона. Раствор перемешивали при 55°C в течение 1 ч. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор 1-оксапи́ро[2.3]гексана (1,144 г, 13,596 ммоль) в ДМСО (12 мл) через шприцевой насос (скорость потока 10 мл/ч). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 65 часов. Ход реакции контролировали по ЖХМС. ДМСО выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в воде (50 мл), охлаждали до 0°C и доводили pH до 3-4 с помощью уксусной кислоты. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (элюирование с 8-10% MeOH в ДХМ) с получением 750 мг (78%) 2-(*цис*-8-(диметиламино)-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты (INT-994).

994) в виде грязновато-белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 416,2.

Синтез INT-998. *цис*-2-[8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота; соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



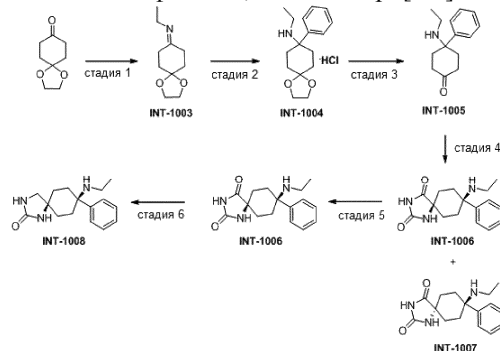
Стадия 1. *цис*-трет-Бутил-2-[8-(диметиламино)-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]ацетат.

цис-8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он (INT-982) (2,8 г, 7,9 ммоль) растворяли в ТГФ (110 мл) и охлаждали раствор до 0°C. По каплям добавляли раствор диизопропиламида лития в смеси ТГФ/гептан/этилбензол (2 М, 16 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и по каплям добавляли трет-бутилбромацетат при той же температуре. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, добавляли воду и экстрагировали полученную смесь ДХМ (3×250 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали остаток флэш-хроматографией с получением *цис*-трет-бутил-2-[8-(диметиламино)-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]ацетата (1670 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. *цис*-2-[8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота; соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой.

цис-трет-Бутил-2-[8-(диметиламино)-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]ацетат (2250 мг, 4,8 ммоль) обрабатывали ТФК (18 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 мин все летучие вещества удаляли *in vacuo*. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл), используя ультразвуковую баню, оставшееся твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением *цис*-2-[8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро [4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты; соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (INT-998) (2,2 г) в виде коричневого твердого вещества. $[M+H]^+$ 413,3.

Синтез INT-1008. *цис*-8-Этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



Стадии 1 и 2. Этил-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)амин гидрохлорид (INT-1004).

Смесь 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (25,0 г, 160,25 ммоль, 1,0 экв.) и 2 М раствора EtNH_2 в ТГФ (200 мл, 2,5 экв. 400,64 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в атмосфере аргона. Остаток разбавляли эфиром (60 мл) и добавляли к свежеполученному раствору PhLi [полученному добавлением 2,5 М раствора $n\text{-BuLi}$ в ТГФ (70,5 мл, 1,1 экв.) 176,27 ммоль] к раствору бромбензола (27,675 г, 1,1 экв. 176,275 ммоль) в эфире (100 мл) при -30°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч] при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×750 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (3×350 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в этилметилкетоне (100 мл) и добавляли TMSCl (37,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали ацетоном и ТГФ с получением этил-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-амина гидрохлорида в виде грязновато-белого твердого вещества. Указанную реакцию проводили в 2 партиях в масштабе 25 г, и выход указан для 2 объединенных партий. Выход: 18% (17,1 г, 57,575 ммоль). ЖХМС: m/z 262,2 ($M+H$)⁺.

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

К раствору этил-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-амина гидрохлорида (10,1 г, 34,0 ммоль, 1 экв.) в воде (37,5 мл) добавляли конц. HCl (62,5 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали 1н. водным NaOH до pH ~14 при 0°C и экстрагировали ДХМ (2×750 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), насыщенным

солевым раствором (400 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-этиламино-4-фенилциклогексанона, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Указанную реакцию проводили еще в одной партии в масштабе 15,1 г, и выход указан для 2 объединенных партий. Выход: 92% (17,0 г, 78,34 ммоль).

Стадия 4. Смесь цис- и транс-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (INT-1006 и INT-1007).

К раствору 4-этиламино-4-фенилциклогексанона (17 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (250 мл) и воде (200 мл) добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (18,8 г, 195,85 ммоль, 2,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли KCN (5,09 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали, промывали водой (250 мл), EtOH (300 мл), гексаном (200 мл) и сушили при пониженном давлении с получением смеси цис- и транс-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (13,0 г, 45,29 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. Выход: 58% (13 г, 45,296 ммоль). ЖХМС: $m/z [M+1]^+ = 288,2$.

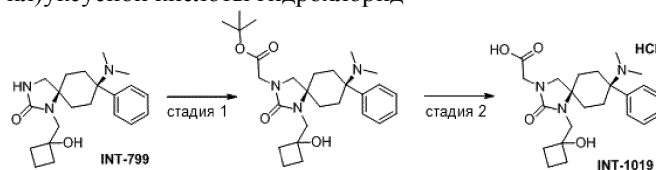
Стадия 5. цис-8-Этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион (INT-1006).

К раствору смеси цис- и транс-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (12 г) в MeOH/ДХМ (1:1 об./об., 960 мл) добавляли раствор L-винной кислоты в MeOH (25 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем выдерживали в холодильнике в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали MeOH/ДХМ (1:5, 50 мл) с получением 8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона тартрата (7,5 г) в виде белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в насыщ. водн. NaHCO_3 (pH ~8) и экстрагировали полученную смесь, используя 25% MeOH-ДХМ (2×800 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (300 мл), насыщенным солевым раствором (300 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали при пониженном давлении и растирали остаток с 20% смесью ДХМ-гексана с получением цис-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона в виде белого твердого вещества. Указанную стадию проводили в 2 партиях (12 г и 2,4 г), и выход указан для 2 объединенных партий. Выход: 31,2% (5,0 г, 17,421 ммоль). ЖХМС: $m/z [M+1]^+ = 288,0$.

Стадия 6. цис-8-Этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1008).

К суспензии LiAlH_4 (793 мг, 20,905 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли суспензию цис-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (2,0 г, 6,968 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. Na_2SO_4 (20 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали через целит. Слой целита промывали 15% MeOH-ДХМ (500 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали со смесью 15% ДХМ-гексана с получением цис-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[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). ЖХМС: $m/z [M+H]^+ = 274,2$.

Синтез INT-1019. цис-2-(8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты гидрохлорид



Стадия 1. трет-Бутил-цис-2-(8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетат.

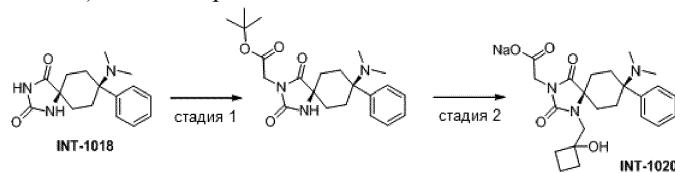
Раствор цис-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-799) (1,8 г, 5,042 ммоль) в ТГФ (40 мл) охлаждали до 0°C и добавляли KOtBu (1 М в ТГФ, 5,55 мл, 5,546 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем по каплям добавляли трет-бутил-бромацетат (1,081 г, 5,546 ммоль). Ледяную баню убрали и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч, затем гасили насыщ. водн. NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, 0-4% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 1,7 г трет-бутил-цис-2-(8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетата в виде грязновато-белого твердого вещества.

Стадия 2. цис-2-(8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты гидрохлорид.

4н. HCl в диоксане (30 мл) добавляли к раствору трет-бутил-цис-2-(8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетата (1,7 г, 3,609 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а

затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1,5 г *цис*-2-(8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (INT-1019) в виде гигроскопичного твердого вещества. ТСХ R_f (10% MeOH в ДХМ) = 0,2. ЖХМС: m/z $[M+H]^+ = 416,3$.

Синтез INT-1020. *цис*-2-(8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетат натрия



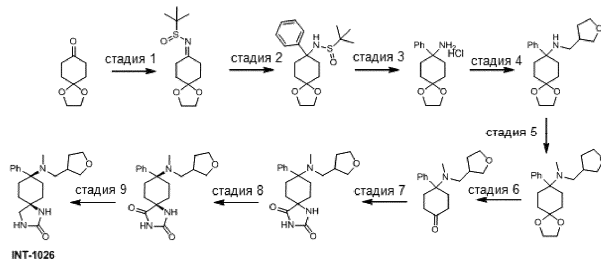
Стадия 1. трет-Бутил-*цис*-2-(8-(диметиламино)-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетат.

К суспензии трет-бутил-*цис*-2-(8-(диметиламино)-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетата (INT-1018) (0,5 г, 1,74 ммоль) в ДМФА (11 мл) по частям добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 70 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали до прекращения выделения водорода и получения прозрачного раствора (около 40 мин.). Добавляли трет-бутил-бромацетат (257 мкл, 1,74 ммоль, 1 экв.), перемешивали реакционную смесь в течение ночи, гасили, используя около 40 мл воды, и перемешивали в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой, гексаном и сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил-*цис*-2-(8-(диметиламино)-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетата (653 мг, 93%) который использовали далее без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z $[M+H]^+ = 402,2$.

Стадия 2. *цис*-2-(8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетат натрия (INT-1020).

Гидроксид натрия (135 мг, 3,37 ммоль, 4 экв.) суспендировали в диметилсульфоксиде (1,8 мл, 25,26 ммоль, 30 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли трет-бутил-*цис*-2-(8-(диметиламино)-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетат (338 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.), перемешивали реакционную смесь в течение 5 мин при комнатной температуре, а затем нагревали до 50°C. Добавляли [1-трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутилметил-4-метилбензолсульфонат (936 мг, 2,53 ммоль, 3 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 3 дней. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (1×10 мл) и концентрировали водную фазу при пониженном давлении с получением неочищенного *цис*-2-(8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетата натрия (INT-1020) (473 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z $[M+H]^+ = 452,2$.

Синтез INT-1026. *цис*-8-(Метил(тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1. 2-Метил-N-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамид.

Этоксид титана (58,45 г, 256,4 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (20 г, 128,20 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (15,51 г, 128,20 ммоль) в ТГФ (200 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили, добавляя по каплям насыщ. водн. NaHCO_3 (500 мл) в течение 30 мин. Органический продукт экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 10 г (неочищенный) 2-метил-N-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамида в виде белого твердого вещества (система ТСХ: 30% этилацетата в гексане; R_f : 0,30).

Стадия 2. 2-Метил-N-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамид.

Фенилмагнибромид (1 М в ТГФ, 116 мл, 116 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-метил-N-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамида (10 г, 38,61 ммоль) в ТГФ (500 мл) при -10°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре от -10 до 0°C. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл) при 0°C и экстрагировали органический продукт EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной

хроматографией (силикагель 230-400 меш; 40-60% этилацетата в гексане) с получением 6,0 г (46%) 2-метил-N-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамида в виде жидкости (система ТСХ: 70% этилацетата в гексане; Rf: 0,30).

Стадия 3. 8-Фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина гидрохлорид.

2н. раствор HCl в диэтиловом эфире (17,80 мл, 35,60 ммоль) добавляли к раствору 2-метил-N-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамида (6,0 г, 17,80 ммоль) в ДХМ (60 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток промывали диэтиловым эфиром с получением 3 г (неочищенный) 8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина гидрохлорида в виде коричневого твердого вещества (система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ; Rf: 0,10).

Стадия 4. 8-Фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.

Цианоборгидрид натрия (2,17 г, 33,45 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина гидрохлорида (3,0 г, 11,15 ммоль) и тетрагидрофуран-3-карбальдегида (4,46 мл, 22,30 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* при 30°C и к остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO₃. Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением 3 г (неочищенный) 8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина в виде полутвердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,22).

Стадия 5. N-Метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.

Цианоборгидрид натрия (1,76 г, 28,39 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина (3,0 г, 9,46 ммоль), 37% формальдегида в воде (7,70 мл, 94,60 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и к остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO₃. Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) с получением 2,50 г (83%) N-метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина в виде полутвердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,25).

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

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°C и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали органический продукт ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением 2,0 г (неочищенный) 4-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанона в виде густой жидкости (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,20).

Стадия 7. 8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион.

4-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанон (1,50 г, 5,22 ммоль) суспендировали в 30 мл EtOH:H₂O (1:1 об./об.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли (NH₄)₂CO₃ (1,9 г, 13,05 ммоль) и KCN (0,34 г, 5,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали органический продукт ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением 1,0 г (неочищенный) 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона в виде твердого вещества (система ТСХ: 70% этилацетата в гексане; Rf: 0,18).

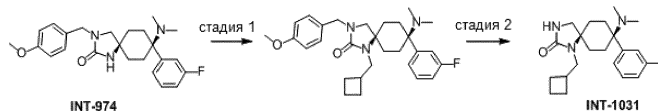
Стадия 8. цис-8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион.

Диастереомерную смесь 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (1,0 г) разделяли обращенно-фазовой 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), а также 300 мг смеси обоих изомеров. Условия обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ: подвижная фаза: 10 mM бикарбоната аммония в смеси H₂O/ацетонитрил, колонка: X-BRIDGE-C18 (150×30), 5 мкм, 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.

Стадия 9. *цис*-8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1026).

LiAlH_4 (1 М в ТГФ) (4,48 мл, 4,48 ммоль) добавляли к раствору *цис*-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (изомер-1) (0,4 г, 1,12 ммоль) в ТГФ:Et₂O (2:1 об./об., 15 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. Na_2SO_4 (1000 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) с получением 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 грязновато-белого твердого вещества. (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ, R_f: 0,2). ЖХМС: m/z [M+1]⁺ = 344,2.

Синтез INT-1031. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



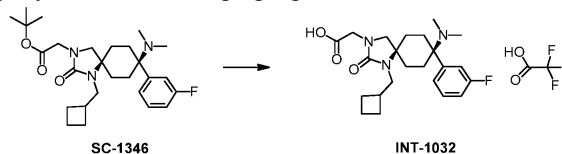
Стадия 1. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Аналогично способу, описанному для INT-952, превращали *цис*-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-974) в *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Стадия 2. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

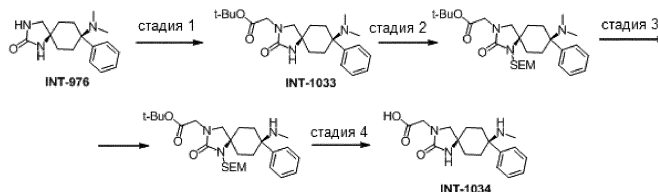
Аналогично способу, описанному для INT-982, стадии 2, превращали 1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он в 1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1031).

Синтез INT-1032. *цис*-2-[1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты трифторацетат



Аналогично способу, описанному для INT-998, стадии 2, превращали трет-бутиловый эфир 2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты (SC_1346) в трифторацетат 2-[1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты (INT-10322).

Синтез INT-1034. *цис*-(8-Метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил)уксусная кислота



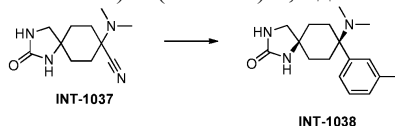
Стадия 1. *цис*-[8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир.

Аналогично способу, описанному для INT-988, стадии 1, превращали *цис*-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-967) в трет-бутиловый эфир *цис*-[8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил]уксусной кислоты (INT-1033). ЖХМС: m/z [M+H]⁺ = 388,3.

Стадия 2. *цис*-[8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир.

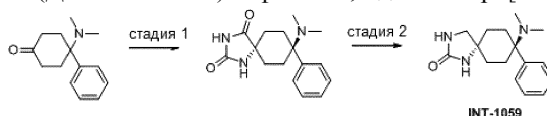
К суспензии трет-бутилового эфира *цис*-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил)уксусной кислоты (INT-1033) (8,1 г, 20,90 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (300 мл) добавляли NaH (603 мг, 25,11 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 40 мин. Добавляли триметилсиланилэтоксиметилхлорид (SEMCl) (4,06 мл, 23,02 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали водой (150 мл), насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, 30%

Синтез INT-1038. цис-8-(Диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



К суспензии 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (200 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 1 М бром(м-толил)магний в ТГФ (4 экв., 3,6 ммоль, 3,6 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли дополнительную порцию 1 М бром(м-толил)магния в ТГФ (1 экв., 0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили метанолом/водой. К полученной смеси добавляли твердый NH_4Cl и ДХМ и отфильтровывали осадок. Органическую фазу фильтра отделяли, а водную фазу экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH, от 100/0 до 65/35) с получением цис-8-(диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1038) (81 мг, 31%). Масса: m/z 288,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Синтез INT-1059. транс-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



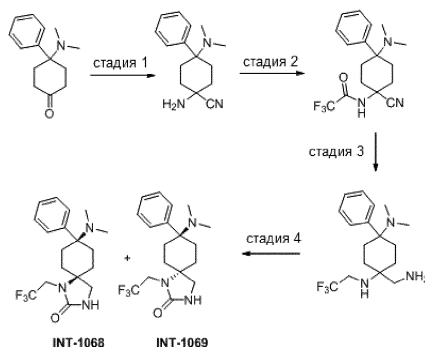
Стадия 1. транс-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион.

К перемешанному раствору 4-диметиламино-4-фенилциклогексанона (250,0 г, 1,15 моль, 1,0 экв.) в EtOH (2,5 л) и воде (2,1 л) добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (276,2 г, 2,87 моль, 2,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли KCN (74,92 г, 1,15 моль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч, а затем фильтровали в горячем состоянии с получением белого твердого вещества, которое промывали водой (2,5 л), этанолом (1 л) и гексаном (2,5 л). Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (223 г, 0,776 моль, 65%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат собирали из нескольких партий (~450 г), которые содержали смесь цис- и транс-изомеров. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (1 л) и гексаном (1 л). Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением ~100 г смеси цис и транс (главный) изомеров. Неочищенное вещество частично растворяли в горячем MeOH (600 мл) и охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через спеченную воронку, промывали MeOH (200 мл), затем эфиром (150 мл) и сушили с получением транс-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (50 г, 0,174 ммоль, ~9-10%).

Стадия 2. транс-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1059).

Аналогично способу, описанному для INT-976, стадии 2, транс-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион обрабатывали LiAlH_4 для его превращения в транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1059). Масса: m/z 274,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Синтез INT-1068 и INT-1069. цис- и транс-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



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

К перемешанному раствору 4-диметиламино-4-фенилциклогексанона (50 г, 230,096 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли NH_4Cl (24,6 г, 460,8 ммоль), затем NH_4OH (400 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Добавляли NaCN (22,5 г, 460,83 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3×750 мл). Объединенный органический слой промывали водой (750 мл), насыщенным соевым раствором (750 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ/гексаном с получением неочищенного 1-амино-4-диметиламино-4-фенилциклогексанкарбонитрила (50 г, 90%) в виде грязновато-белого твердого вещества, которое использовали

на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z [M+H]^+ = 244,2$ (ММ расч. 244,09).

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

К раствору 1-амино-4-диметиламино-4-фенилциклогексанкарбонитрила (5,0 г, 20,57 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли DIPEA (10,72 мл, 61,71 ммоль, 3,0 экв.), трифторуксусную кислоту (1,89 мл, 24,69 ммоль, 1,2 экв.) и ТЗР (18,2 мл, 30,85 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2×250 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного N-(1-циано-4-диметиламино-4-фенилциклогексил)-2,2,2-трифторацетамида в виде светло-желтого липкого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z [M+1]^+ = 339,9$ (ММ расч. 339,36).

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

К суспензии LiAlH₄ (4,03 г, 106,19 ммоль, 6,0 экв.) в сухом ТГФ (40 мл) по каплям добавляли N-(1-циано-4-диметиламино-4-фенилциклогексил)-2,2,2-трифторацетамид (6,0 г, 17,69 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили насыщ. водн. Na₂SO₄ при 0°C, добавляли избыток ТГФ и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную суспензию фильтровали через целит и промывали осадок на фильтре 10% MeOH в ДХМ (150 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-аминометил-N',N'-диметил-4-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамина (4,2 г, неочищенный) в виде светло-желтого липкого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z [M+1]^+ = 330,0$ (ММ расч. 329,40).

Стадия 4. цис- и транс-8-Диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1068 и INT-1069).

К раствору 1-аминометил-N',N'-диметил-4-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамина (4,2 г, 12,76 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (60 мл) добавляли КОН (4,29 г, 76,56 ммоль, 6,0 экв.) в воде (120 мл) при 0°C, затем добавляли COCl₂ (15,6 мл, 44,66 ммоль, 3,5 экв., 20% в толуоле) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением цис-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1068) (1,5 г) (главный изомер, полярное пятно на ТСХ) и транс-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1069) в качестве второстепенного изомера (неполярное пятно на ТСХ) (120 мг, 92,93% по ВЭЖХ) в виде грязновато-белых твердых веществ. цис-Изомер: ЖХМС: $m/z [M+1]^+ = 356,2$ (ММ расч. = 355,40). ВЭЖХ: 98,53%, колонка: Xbridge C-18 (100×4,6), 5 мкм, разбавитель: MeOH, подвижная фаза: А) 0,05% ТФК в воде; В) ACN, скорость потока: 1 мл/мин., R_t = 5,17 мин. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 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).

К раствору оксетан-3-илметилового эфира цис-(8-диметиламино-1-оксетан-3-илметил-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил)уксусной кислоты (300 мг, 0,636 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ/H₂O (8 мл, 1.5:1) добавляли LiOH (160 мг, 3,821 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали водн. NaHSO₄ до pH ~6 и экстрагировали 5% MeOH/ДХМ (3×200 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 15% смесью ДХМ-гексана с получением цис-(8-диметиламино-1-оксетан-3-илметил-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил)уксусной кислоты (INT-1035) (210 мг, 0,523 ммоль, 82%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

Для дополнительных промежуточных соединений синтез, аналогичный вышеописанным способам, представлен в следующей таблице. Синтез строительных блоков и промежуточных соединений либо описан ранее в данной заявке, либо может быть осуществлен по аналогии с описанными в данном документе способами, либо способами, известными специалистам в данной области техники. Специалистам также известно, какие строительные блоки и промежуточные соединения необходимо выбрать для синтеза каждого иллюстративного соединения.

Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	по аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-241	цис-8-(диметиламино)-1-изобутил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-982	330,3
INT-794	цис-3-(3,4-диметоксibenзил)-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-метоксипропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-974	390,3
INT-797	цис-8-(этилметиламино)-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-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[фенилметил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-952	432,3
INT-954	4-диметиламино-4-(5-метилтиофен-2-ил)циклогексан-1-он		INT-965	238,1
INT-955	4-диметиламино-4-тиофен-2-илциклогексан-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-пиразин-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
INT-960	4-диметиламино-4-пиразин-2-илциклогексан-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-(этилметиламино)-4-фенилциклогексан-1-он		INT-965	232,2

INT-967	шс-8-диметиламино-8-[4-(метоксиметилокси)фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-974	454,3
INT-968	шс-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметилокси)фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-974	454,3
INT-969	шс-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-971	478,3
INT-970	шс-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	424,3
INT-972	шс-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	424,3
INT-973	шс-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-974	412,2
INT-979	шс-8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-8-фенил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	346,2
INT-980	шс-8-диметиламино-1-(2-метоксизтил)-8-фенил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	332,2
INT-981	шс-8-диметиламино-8-фенил-1-пропил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	316,2
INT-983	шс-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	328,2
INT-985	шс-1-(циклобутилметил)-8-(метилпропил-амино)-8-фенил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-2-он		INT-986	370,3
INT-989	шс-2-[1-[(1-цианоциклобутил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота		INT-992	425,2
INT-990	шс-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота		INT-992	404,2
INT-991	шс-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота		INT-992	386,2
INT-993	шс-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота		INT-992	400,3

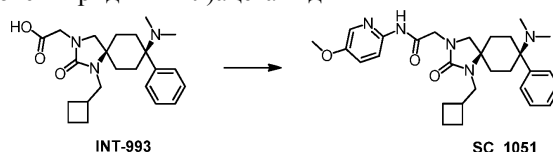
INT-995	шис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1-пропил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)уксусная кислота		INT-992	374,2
INT-996	шис-2-[8-диметиламино-1-[(диметилкарбамоил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота; соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		INT-998	417,2
INT-997	шис-2-[8-диметиламино-1-(2-метоксиптил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота; соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		INT-998	390,2
INT-999	шис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота; соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		INT-998	400,3
INT-1000	4-бензил-4-(диметиламино)циклогексанон		INT-965	232,3
INT-1001	шис-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-1002	транс-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-1009	шис-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-он		INT-976	280,1
INT-1010	транс-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-он		INT-976	280,1
INT-1011	4-(диметиламино)-4-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)циклогексанон		INT-965	272,2
INT-1012	шис-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-он		INT-976	328,2
INT-1013	транс-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-он		INT-976	328,2
INT-1014	шис-2-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты трифторацетатная соль		стадии 1 и 2 INT-994	332,2
INT-1015	шис-2-(8-(этиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты трифторацетатная соль		стадии 1 и 2 INT-994	332,2

INT-1016	транс-8-(этиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1008	274,2
INT-1017	транс-2-(8-(этиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты трифторацетатная соль		стадии 1 и 2 INT-994	332,2
INT-1018	шис-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион		INT-976	288,2
INT-1024	шис-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-977 (стадия 2)	292,2
INT-1025	шис-8-(диметиламино)-8-(4-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-974, INT-977 (стадия 2)	292,2
INT-1039	шис-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметокси)фенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	358,2
INT-1040	(шис)-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметил)фенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	342,2
INT-1041	(шис)-8-(диметиламино)-8-(3-метоксифенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	304,2
INT-1042	(шис)-8-(5-хлортиофен-2-ил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	314,1
INT-1043	(шис)-8-(диметиламино)-8-(3-фтор-5-метилфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	306,2
INT-1044	(шис)-8-(3-хлорфенил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	308,2
INT-1047	(шис)-8-(метил(оксетан-3-илметил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1026	330,5
INT-1057	шис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-(4-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1031	360,3
INT-1058	шис-2-(1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты трифторацетат		INT-998	418,3
INT-1060	транс-2-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты трифторацетатная соль		стадии 1 и 2 INT-994	332,2

INT-1061	транс-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	328,2
INT-1062	транс-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты трифторацетатная соль		INT-998	386,2
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-1067	транс-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусная кислота; соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		INT-998	400,3
INT-1070	цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1068	360,2
INT-1074	цис-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1031	376,2

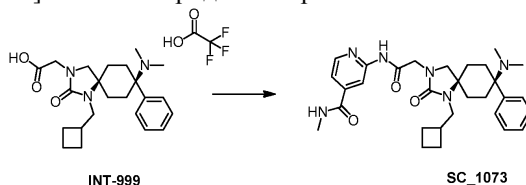
Синтез иллюстративных соединений.

Синтез SC_1051. цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамид



В сухой реакционный сосуд последовательно добавляли 1 мл раствора цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты (INT-993) (0,1 М в ДХМ), 2 мл раствора 5-метоксипиридин-2-амина (0,2 М в ДХМ), 0,07 мл триэтиламина и 0,118 мл раствора ТЗР (1,7 М, 50% в EtOAc). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили, используя 3 мл водн. Na₂CO₃ (1 М), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали полученный неочищенный продукт с помощью ВЭЖХ с получением цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида (SC_1051). [M+H]⁺ 506,3.

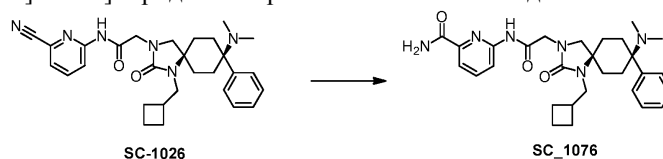
Синтез SC_1073. цис-2-[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилпиридин-4-карбоновой кислоты амид



К смеси цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты трифторацетата (INT-999) (100 мг, 0,19 ммоль) и 2-амино-N-метилизоникотинамида (118 мг, 0,78 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли НАТУ (148 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,78 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали 1 М водн. Na₂CO₃ (1 мл) и 2 М водн. NaOH (1 мл). Объединенные водные слои экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 мл) и насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате колоночной хроматографии (силикагель, cHex/tBuOMe/1n. метанольный аммиак, 1:1:0,05) неочищенного продукта получали цис-2-[2-[1-

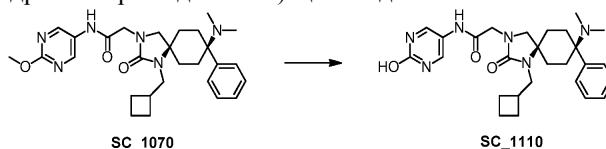
(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилпиридин-4-карбоновой кислоты амид (SC_1073) (27 мг). $[M+H]^+$ 533,3.

Синтез SC_1076. цис-6-[[2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты амид



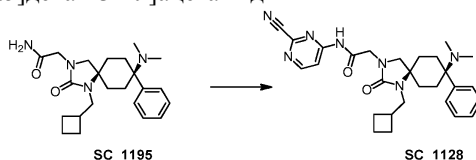
цис-N-(6-Цианопиридин-2-ил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамид (SC_1026) (30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ДМСО (0,2 мл) и добавляли карбонат калия (17 мг, 0,12 ммоль) и пероксид водорода (30% в воде, 0,12 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем добавляли воду и экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали полученный неочищенный продукт флэш-хроматографией с получением цис-6-[[2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты амида SC_1076 (14 мг) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 519,3.

Синтез SC_1110. цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксипиримидин-5-ил)ацетамид



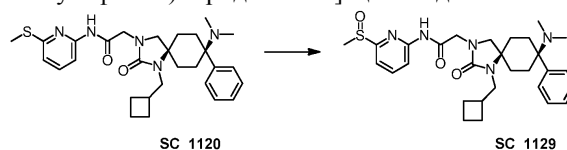
Раствор цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамида (SC_1070) (80 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (12 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором трибромида бора (1 М в ДХМ, 1,26 мл, 1,26 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили MeOH, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (обращенно-фазовая силикагелевая колонка C18, вода/MeCN 100:0 → 20:80) с получением цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксипиримидин-5-ил)ацетамида (SC_1110) (17 мг). $[M+H]^+$ 493,3.

Синтез SC_1128. цис-N-(2-Цианопиримидин-4-ил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамид



цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамид (SC_1195) (50 мг, 0,1255 ммоль), 4-бромпиридин-2-карбонитрил (0,1882 ммоль), 4,5-XantPhos (0,0188 ммоль), CS_2CO_3 (0,2509 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0063 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Реакционную смесь дегазировали в трех последовательных циклах вакуума/заполнения азотом, а затем перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Добавляли воду (2 мл) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×6 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали флэш-хроматографией с получением цис-N-(2-цианопиримидин-4-ил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида (SC_1128) (43 мг) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 502,3.

Синтез SC_1129. цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[6-(метилсульфинил)пиридин-2-ил]ацетамид

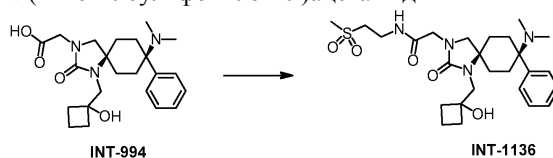


цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфанилпиридин-2-ил)ацетамид.

SC_1120 (30,0 мг) растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (0,303 мл) и добавляли пероксид водорода (30% в воде, 12 мкл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Затем добавляли насыщ. водн. $Na_2S_2O_3$ (2 мл) и экстрагировали водный слой ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические

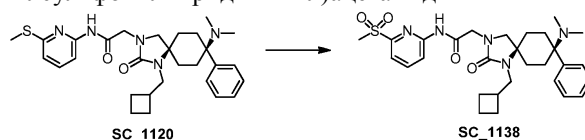
ские слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали флэш-хроматографией с получением цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[6-(метилсульфинил)пиридин-2-ил]ацетамида (SC_1129) (8 мг) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,3.

Синтез SC_1136. цис-2-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонилэтил)ацетамид



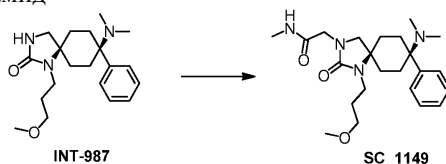
50% Раствор пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) в EtOAc (0,766 мл, 1,204 ммоль) добавляли к раствору неочищенной цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты (INT-994) (250 мг, 0,602 ммоль), 2-(метилсульфонил)этанамина гидрохлорида (115,4 мг, 0,723 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,410 мл, 2,408 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл), насыщенным соевым раствором (10 мл) и сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 56 мг (25%) цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонилэтил)ацетамида (SC_1136) в виде грязновато-белого твердого вещества. (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,62). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521,3.

Синтез SC_1138. цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфонилпиридин-2-ил)ацетамид



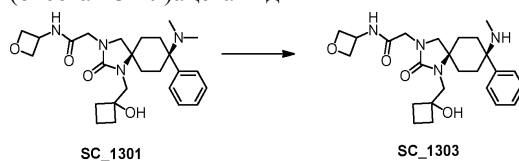
цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфонилпиридин-2-ил)ацетамид (SC_1120) (22 мг) растворяли в смеси вода/метанол (500/500 мкл) и добавляли оксон (39 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем добавляли 2н. водн. NaOH (2 мл) и экстрагировали водный слой ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали остаток флэш-хроматографией с получением цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфонилпиридин-2-ил)ацетамида (SC_1138) (14 мг) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 554,3.

Синтез SC_1149. цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид



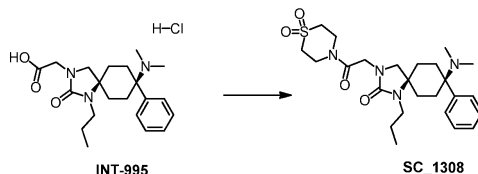
цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-987) (0,2 г, 0,57 ммоль) добавляли к раствору NaH (60% в минеральном масле) (0,15 г, 3,47 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 2-бром-N-метилацетамид (0,52 г, 3,47 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, а затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт препаративной ТСХ, используя 5% MeOH в ДХМ в качестве подвижной фазы, с получением 45 г (18%) цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида (SC_1149) в виде грязновато-белого твердого вещества. (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; Rf: 0,3). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,3.

Синтез SC_1303. *цис-2-[1-[(1-Гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)ацетамид*



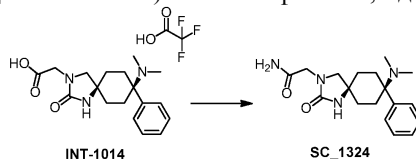
N-Йодсукцинимид (71,8 мг, 0,319 ммоль) добавляли к раствору *цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)ацетамида* (SC_1301) (100 мг, 0,213 ммоль) в смеси ацетонитрила и ТГФ (1:1 об./об., 5 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали 2н. раствором NaOH до pH ~10 и экстрагировали органический продукт этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 50 мг требуемого продукта в виде формиата. Выделенный продукт разбавляли водой (5 мл) и подщелачивали насыщ. водн. NaHCO₃. Продукт экстрагировали EtOAc (10 мл×2), объединенный органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением 42 мг (43%) *цис-2-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)ацетамида* (SC_1303) в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ; R_f: 0,42). [M+H]⁺ 457,3.

Синтез SC_1308. *цис-8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он*



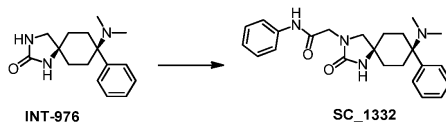
50 мас.% раствор ТЗР (2,32 г, 3,65 ммоль) в EtOAc добавляли к суспензии *цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты гидрохлорида* (INT-995) (600 мг, 1,46 ммоль), тиоморфолин-1,1-диоксида (237 мг, 1,76 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,27 мл, 7,30 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали органический продукт EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием 4-5% метанола в ДХМ в качестве элюента получали 250 мг (34%) *цис-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она* (SC_1308) в виде твердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R_f: 0,30). [M+H]⁺ 491,3.

Синтез SC_1324. *цис-2-(8-(Диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамид*



Суспензию ТФК соли *цис-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил)уксусной кислоты* (500 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) охлаждали до 0°C и последовательно добавляли DIPEA (0,78 мл, 4,48 ммоль, 4,0 экв.), аммониевую соль 1-гидрокси-1Н-бензотриазола (287 мг, 1,68 ммоль, 1,5 экв.) и EDCI (321 мг, 1,68 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (нейтральный оксид алюминия; 0,5% NH₃ в 20% MeOH/ДХМ) с получением *цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ил)ацетамида* (SC_1324) (250 мг, 0,75 ммоль, 67%) в виде грязновато-белого твердого вещества. [M+H]⁺ 331,2.

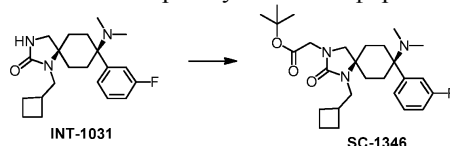
Синтез SC_1332. *цис-2-(8-(Диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-фенилацетамид*



KOtBu (1 М в ТГФ) (1,4 мл, 1,37 ммоль) добавляли к раствору *цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она* (250 мг, 0,915 ммоль) в ТГФ (15 мл) в атмосфере аргона при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляли 2-бром-N-фенилацетамид (312 мг, 1,46 ммоль),

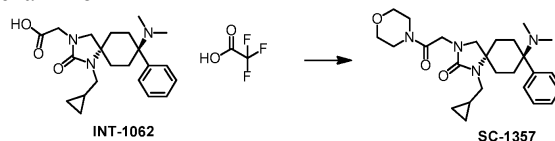
ледяную баню убирали и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч. Добавляли насыщ. водн. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 60 мг (16%) *цис*-2-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-*N*-фенилацетамида (SC_1332) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,32 (шс, 1H), 7,50-7,48 (д, 2H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 5H), 7,12-7,08 (т, 1H), 5,90 (шс, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,25 (с, 2H), 2,12 (м, 4H), 1,99 (с, 6H), 1,94-1,91 (м, 2H), 1,58-1,53 (м, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2.

Синтез SC-1346. *цис*-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир



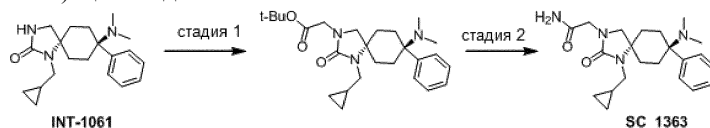
KOtBu (187 мг, 1,67 ммоль) добавляли к раствору *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1031) (400 мг, 1,1 ммоль) в сухом ТГФ (9 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 15 мин при указанной температуре и затем добавляли трет-бутилбромацетат (0,246 мл, 1,67 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 0°C реакционную смесь гасили водой, разбавляли EtOAc и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Слои разделяли и два раза экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, градиент 0,5 М NH_3 в $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 395 мг (75%) трет-бутилового эфира *цис*-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты (SC_1346) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 7,43-7,36 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,13 (дт, 1H), 7,09 (тд, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,05 (д, 2H), 2,67-2,61 (м, 2H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,99 (д, 7H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 2H), 1,39 (д, 8H), 1,38-1,29 (м, 5H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,3.

Синтез SC-1357. *транс*-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-морфолино-2-оксоэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



К раствору *транс*-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)уксусной кислоты трифторацетата (300 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (0,62 мл, 3,6 ммоль, 6,0 экв.) и NATU (296 мг, 0,78 ммоль, 1,3 экв.), затем морфолин (102 мг, 1,08 ммоль, 1,8 экв.) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ ($50 \text{ мл} \times 2$). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением *транс*-1-циклопропилметил-8-диметиламино-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC-1357) (55 мг, 0,12 ммоль, 20%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,44-7,29 (м, 5H), 3,96 (с, 2H), 3,56 (шс, 4H), 3,42-3,40 (м, 4H), 3,29 (с, 2H), 2,67 (шс, 2H), 2,55-2,54 (д, 2H, $J=6,36$ Гц), 1,92 (с, 6H), 1,56-1,44 (м, 6H), 0,51-0,48 (м, 1H), 0,16-0,14 (м, 2H), (-0,26)-(-0,27) (м, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455,1.

Синтез INT-1363. *транс*-2-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамид



Стадия 1. трет-Бутил-*транс*-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетат.

Аналогично способу, описанному для INT-1019, стадии 1, превращали *транс*-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1061) в трет-бутил-*транс*-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетатЖХМС: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 442,3.

Стадия 2. *транс*-2-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамид (INT-1363).

Смесь трет-бутилового эфира *транс*-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-

диазааспириро[4.5]дец-3-ил)уксусной кислоты (250 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) и 7 М NH₃ в MeOH (5 мл) нагревали в закрытой пробирке при 90°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, подщелоченный водным раствором NH₃; 10% MeOH в ДХМ) с получением 2-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил)ацетамида (77 мг, 0,2 ммоль, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z [M+1]⁺ = 385,2 (ММ расч. 384,52); ¹H ЯМР при 100°C (DMSO-d₆, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,40-7,29 (м, 5H), 6,76 (шс, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,61-2,60 (м, 4H), 2,00 (с, 6H), 1,61-,153 (м, 6H), 0,58-0,56 (м, 1H), 0,22-0,20 (м, 2H), (-0,16)-(-0,18) (м, 2H).

Для дополнительных иллюстративных соединений последняя стадия синтеза, аналогичная выше-описанным способам, представлена в следующей таблице. Синтез строительных блоков и промежуточных соединений либо описан ранее в данной заявке, либо может быть осуществлен по аналогии с описанными в данном документе способами, либо способами, известными специалистам в данной области техники. Специалистам также известно, какие строительные блоки и промежуточные соединения необходимо выбрать для синтеза каждого иллюстративного соединения.

Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
SC_1001	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксизетокси)этоксизетоксиэтоксизетоксиэтил]ацетамида	INT 993	2,5,8,11,14,17,20-гептасаксадозан-22-амин	SC_1308	721,5
SC_1002	шс-6-([2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]никотинин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир	INT 993	метил-6-аминоникотинат	SC_1308	534,3
SC_1003	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-((1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]ацетамида	INT 993	(R)-2-аминопропан-1-ол	SC_1308	457,3
SC_1004	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-((1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]ацетамида	INT 993	(S)-2-аминопропан-1-ол	SC_1308	457,3
SC_1005	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-метил-N-(метилкарбамойл)ацетамида	INT 993	N-метил-2-(метиламино)ацетамида	SC_1308	484,3
SC_1006	шс-6-([2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]никотининовой кислоты метиловый эфир	INT 993	метил-6-аминоникотинат	SC_1308	534,3
SC_1007	шс-2-[2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]-2-метилпропанамид	INT 993	2-метил-2-(метиламино)пропанамид	SC_1308	498,3
SC_1008	шс-2-[2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]-N,2-диметилпропанамид	INT 993	2-амино-N,2-диметилпропанамид	SC_1308	498,3
SC_1009	шс-2-[2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]-N,2-диметилпропанамид	INT 993	N,2-диметил-2-(метиламино)-пропанамид	SC_1308	512,4
SC_1010	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(1-диметилкарбамойл)метил-N-метилацетамида	INT 993	N,N-диметил-2-(метиламино)ацетамида	SC_1308	498,3
SC_1011	шс-2-[2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]-2-метилпропанамид	INT 993	2-амино-2-метилпропанамид	SC_1308	484,3
SC_1012	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида	INT 993	5-метоксипиридин-2-амин	SC_1308	506,3
SC_1013	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(6-метоксипиридин-2-ил)ацетамида	INT 993	6-метоксипиридин-2-амин	SC_1308	506,3
SC_1014	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамида	INT 993	4-метоксипиридин-2-амин	SC_1308	506,3
SC_1015	шс-6-([2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]N-метилпиридин-2-карбоновой кислоты амид	INT 999	6-амино-N-метилпиридинамид	SC_1073	533,3
SC_1016	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(3-гидроксизиклобутил)метилацетамида	INT 993	шс-3-(4-аминометил)циклобутанол	SC_1308	483,3
SC_1017	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(3-гидроксизиклобутил)метилацетамида	INT 993	транс-3-(4-аминометил)циклобутанол	SC_1308	483,3
SC_1018	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-((1-гидроксизиклопропан)метил)ацетамида	INT 993	1-(аминометил)циклопропанол	SC_1308	469,3
SC_1019	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(3-морфолин-4-ил-3-оксопропил)ацетамида	INT 993	3-амино-1-морфолинпропан-1-он	SC_1308	540,3
SC_1020	шс-N-(1-цианоникопропил)-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетамида	INT 993	1-аминоциклопропанкарбонитрил	SC_1308	464,3
SC_1021	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(3-гидроксизиклопентил)метилацетамида	INT 993	3-(аминометил)циклопентанол	SC_1308	497,3
SC_1022	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-((2R)-2-гидроксизиклогексил)метилацетамида	INT 993	(1R)-2-(аминометил)циклогексанол	SC_1308	511,4
SC_1023	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(2-[2-[2-[2-(2-метоксизетокси)этоксизетоксиэтил]ацетамида	INT 993	2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-амин	SC_1308	589,4
SC_1024	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(1-гидроксизиклогексил)метилацетамида	INT 993	1-(аминометил)циклогексанол	SC_1308	511,4
SC_1025	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(2-[2-[2-[2-(2-метоксизетокси)этоксизетоксиэтил]ацетамида	INT 993	2,5,8,11,14-пентаоксасексадекан-16-амин	SC_1308	633,4
SC_1026	шс-N-(6-Цинопридин-2-ил)-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетамида	INT 993	6-аминопиридинонитрил	SC_1308	501,3
SC_1027	шс-2-[2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]никотининовой кислоты метиловый эфир	INT 993	метил-2-аминоникотинат	SC_1308	534,3
SC_1028	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(3-метоксипиридин-2-ил)ацетамида	INT 993	3-метоксипиридин-2-амин	SC_1308	506,3
SC_1029	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(2-[2-[2-[2-(2-метоксизетокси)этоксизетоксиэтил]ацетамида	INT 993	2,5,8,11,14,17-гексаоксасептадекан-19-амин	SC_1308	677,4
SC_1030	шс-N-(4-Цинопридин-2-ил)-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетамида	INT 993	2-аминопиридинонитрил	SC_1308	501,3
SC_1031	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида	INT 993	5-метоксипиридин-2-амин	SC_1308	507,3
SC_1032	шс-2-[2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]ацетиламино]пиридинонитриновой кислоты метиловый эфир	INT 993	метил-2-аминопиридинонитрат	SC_1308	534,3
SC_1033	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-4-ил)ацетамида	INT 993	2-метоксипиридин-4-амин	SC_1051	506,3
SC_1034	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида	INT 993	6-фторпиридин-3-амин	SC_1051	494,3
SC_1035	шс-2-[1-(1-Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазааспириро[4.5]дец-3-ил]-N-(2-метилпиридин-5-ил)ацетамида	INT 993	2-метилпиридин-5-амин	SC_1051	491,3

[illegible]

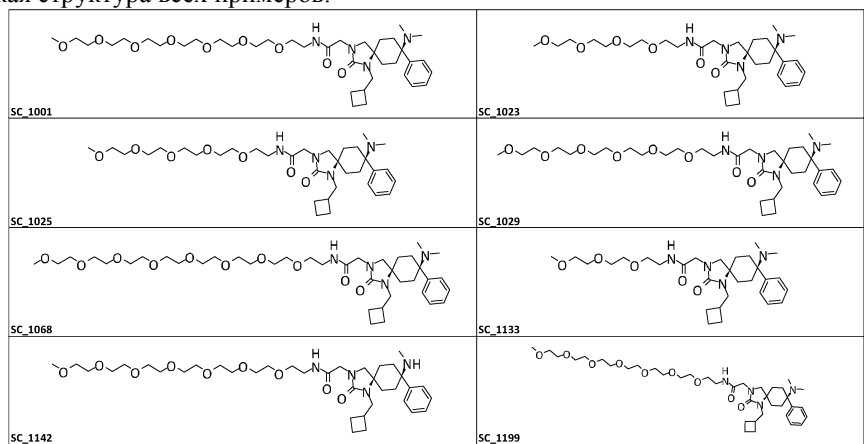
SC_1098	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилпиридин-3-ил)метил]ацетамид	INT 993	(2-метоксипиридин-3-ил)метанамин	SC_1051	520,3
SC_1099	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-3-ил)метил]ацетамид	INT 993	(4-метоксипиридин-3-ил)метанамин	SC_1051	520,3
SC_1100	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-3-ил)метил]ацетамид	INT 993	(6-метилпиридин-2-ил)метанамин	SC_1051	504,3
SC_1101	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метоксипиридин-2-ил)метил]ацетамид	INT 993	(6-метоксипиридин-2-ил)метанамин	SC_1051	520,3
SC_1102	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксифенил)метил]ацетамид	INT 993	(2-метоксифенил)метанамин	SC_1051	519,3
SC_1103	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-2-ил)метил]ацетамид	INT 993	o-толилметанамин	SC_1051	503,3
SC_1104	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилпиридин-3-карбоновой кислоты амид	INT 999	6-амино-N-метилникотинамид	SC_1073	533,3
SC_1105	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-4-карбоновой кислоты амид	SC 1030	---	SC_1076	519,3
SC_1106	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метоксипиридин-4-ил)ацетамид	INT 993	6-метоксипиридин-4-амин	SC_1308	507,3
SC_1107	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-4-ил)ацетамид	INT 993	2-метоксипиридин-4-амин	SC_1308	507,3
SC_1109	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-гидроксипиридин-5-ил)ацетамид	SC 1069	---	SC_1110	493,3
SC_1111	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	6-аминопиридин-3-ол	SC_1308	492,3
SC_1112	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(1,1-диоксотан-4-ил)ацетамид	INT 993	4-аминотетрагидро-2H-тиопирин-1,1-диоксид	SC_1308	531,3
SC_1113	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(1,1-диоксотан-4-ил)-2-оксотил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT 993	тиоморфолин-1,1-диоксид	SC_1308	517,3
SC_1114	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-4-ил]ацетамид	INT 997	пиримидин-4-амин	SC_1308	467,3
SC_1115	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	INT 997	метиламин	SC_1308	403,3
SC_1117	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	4-аминопиримидин-5-карбонитрил	SC_1308	502,3
SC_1118	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метилсульфонилпиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	5-(метилтио)пиридин-2-амин	SC_1308	522,3
SC_1119	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	4-метоксипиридин-2-амин	SC_1308	507,3
SC_1120	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	6-(метилтио)пиридин-2-амин	SC_1308	522,3
SC_1121	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 997	2-аминоэтанол	SC_1308	433,3
SC_1122	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 997	2-аминоацетамид	SC_1308	446,3
SC_1123	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	INT 993	метиламин	SC_1308	413,3
SC_1124	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	2-аминоэтанол	SC_1308	443,3
SC_1125	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	6-аминопиридин-2-ол	SC_1308	492,3
SC_1126	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-5-ил)ацетамид	INT 993	(2-метоксипиридин-5-ил)метанамин	SC_1308	521,3
SC_1127	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	(4-метоксипиридин-2-ил)метанамин	SC_1308	521,3
SC_1130	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-2-метилпропионамид	SC 1011	2-амино-2-метилпропионамид	SC_1303	470,3
SC_1131	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилацетамид	SC 1222	---	SC_1303	456,3
SC_1132	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилацетамид	SC 1078	---	SC_1303	442,3
SC_1133	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-2-(2-метоксипиридин-2-ил)этоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	2-(2-(2-метоксипиридин-2-ил)этоксипиридин-2-ил)этанамин	SC_1308	545,4
SC_1134	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-2-(2-метоксипиридин-2-ил)этоксипиридин-2-ил)ацетамид	SC 1146	2-метиламиноацетамид	SC_1303	456,3
SC_1135	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-2-(метилкарбамойл)метил]ацетамид	SC 1005	N-метил-2-(метиламино)ацетамид	SC_1303	470,3
SC_1137	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-5-ил]ацетамид	INT 994	пиримидин-5-амин	SC_1136	493,3
SC_1139	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 996	2-аминоэтанол	SC_1308	460,3
SC_1140	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]метиламино]-2-метилпропионамид	SC 1007	---	SC_1303	484,3
SC_1141	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-(1,1-диоксотан-4-ил)-2-оксотил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	SC 1214	---	SC_1303	503,3
SC_1142	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-(2-(2-метоксипиридин-2-ил)этоксипиридин-2-ил)этоксипиридин-2-ил)ацетамид	SC 1199	---	SC_1303	707,5
SC_1143	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-(2-(2-метоксипиридин-2-ил)этоксипиридин-2-ил)этоксипиридин-2-ил)ацетамид	SC 1065	---	SC_1303	470,3
SC_1144	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	SC 1070	---	SC_1110	493,3
SC_1145	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	SC 1321	---	SC_1138	554,3
SC_1146	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	2-амино-N-метилацетамид	SC_1308	470,3
SC_1147	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	2-(метиламино)ацетамид	SC_1308	470,3
SC_1148	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	INT 995	метиламин	SC_1136	387,3
SC_1150	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	SC 1321	---	SC_1129	538,3
SC_1151	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	2-аминопиридин-3-ол	SC_1308	492,3
SC_1152	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	2-(метилсульфонил)этанамин	SC_1308	505,3
SC_1154	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	(3S,4R)-пирролиздин-3,4-диол	SC_1308	485,3
SC_1155	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	SC 1198	---	SC_1303	429,3
SC_1156	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 996	пиримидин-4-амин	SC_1308	494,3
SC_1157	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 996	метиламин	SC_1308	430,3
SC_1158	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT 992	2-аминоацетамид	SC_1136	444,3
SC_1159	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT 994	NH ₄ Cl	SC_1136	415,3
SC_1160	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	INT 994	метиламин	SC_1136	429,3
SC_1161	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	INT 987	N-(2-амино-2-оксотил)-2-бром-ацетамид	SC_1149	460,3
SC_1162	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT 984	2-бром-N-метилацетамид	SC_1149	401,3
SC_1163	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	SC 1154	---	SC_1303	471,3
SC_1164	диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT 998	метиламин	SC_1308	427,3

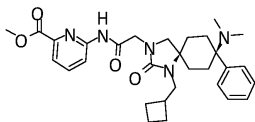
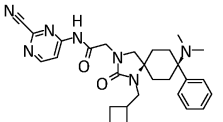
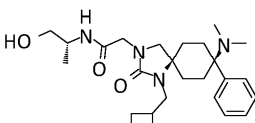
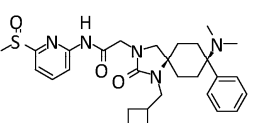
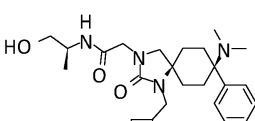
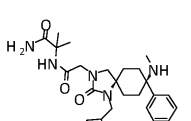
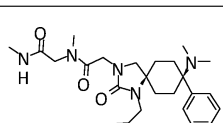
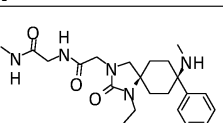
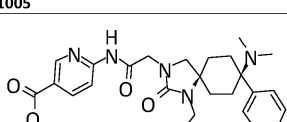
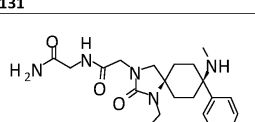
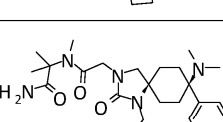
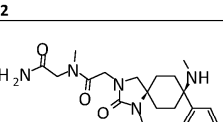
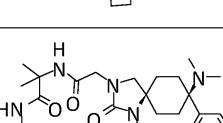
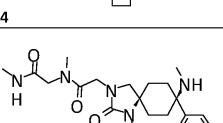
[illegible]

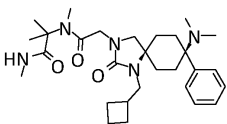
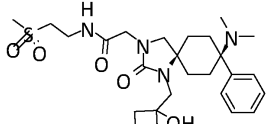
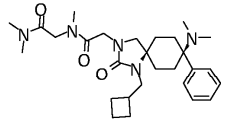
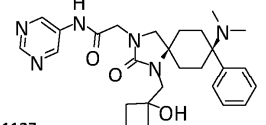
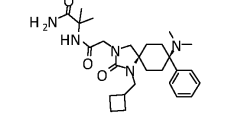
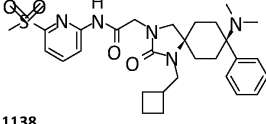
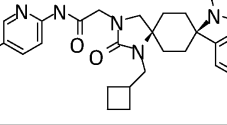
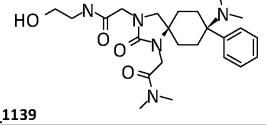
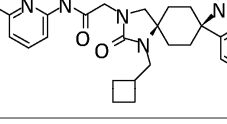
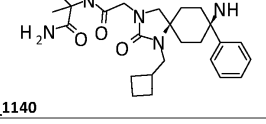
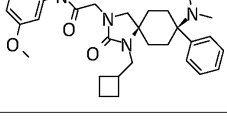
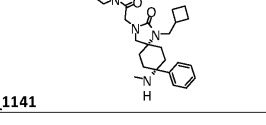
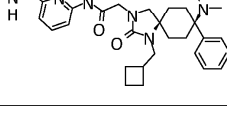
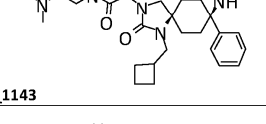
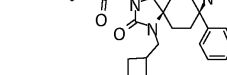
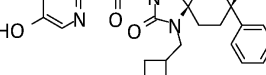
SC_1228	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-метил-2-метилпропильамино]-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	INT 953	2-бром-N-метилацетамид	SC_1149	455,3	
SC_1229	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	INT 999	метиламин	SC_1073	413,3	
SC_1230	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-илацетамид	INT 993	пиридин-4-амин	SC_1051	477,3	
SC_1231	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид	INT 993	6-метилпиридин-2-амин	SC_1051	490,3	
SC_1232	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-пиридин-3-илацетамид	INT 993	пиридин-3-амин	SC_1051	477,3	
SC_1233	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-илацетамид	INT 993	пиридин-4-амин	SC_1051	477,3	
SC_1234	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-илацетамид	INT 993	пиридин-4-амин	SC_1051	477,3	
SC_1235	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-(6-метоксипиридин-4-ил)ацетамид	INT 993	6-метоксипиридин-4-амин	SC_1051	507,3	
SC_1236	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-(2-метилпиридин-4-ил)ацетамид	INT 993	2-метилпиридин-4-амин	SC_1051	490,3	
SC_1300	цис-2-[8-Диметиламино-1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-илацетамид	INT 994	пиридин-4-амин	SC_1308	492,3	
SC_1301	цис-2-[8-Диметиламино-1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-окстан-3-илацетамид	INT 994	окстан-3-амин	SC_1308	471,3	
SC_1302	цис-2-[8-Диметиламино-1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-(2-метоксиглицил)ацетамид	INT 994	2-метоксиглициламин	SC_1308	473,3	
SC_1304	цис-2-[1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-(2-метоксиглицил)ацетамид	SC 1301	---	SC_1303	459,3	
SC_1305	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-(4-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	SC 1302	---	SC_1308	510,3	
SC_1306	цис-2-[8-Диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-илацетамид	INT 990	пиридин-4-илметиламин	SC_1073	495,3	
SC_1309	цис-2-[8-Диметиламино-1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-пиридин-2-илацетамид	SC 1159	---	SC_1128	492,3	
SC_1310	цис-2-[1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]ацетамид	INT 989	NH ₄ Cl	SC_1308	424,3	
SC_1311	цис-2-[2-[1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]ацетамид	INT 989	2-аминоацетамид	SC_1308	481,3	
SC_1312	цис-2-[1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	SC 1160	---	SC_1303	415,3	
SC_1313	цис-3-[24.1.1-Диюкс[1,4]тиазинан-4-ил]-2-оксотил-8-метиламино-8-фенил-1-пропил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-2-он	SC 1308	---	SC_1303	477,2	
SC_1317	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-пиридин-2-илацетамид	INT 993	пиридин-2-амин	SC_1051	476,3	
SC_1318	цис-8-Диметиламино-1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-3-(2-морфоллин-4-ил)-2-оксотил-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-2-он	INT 994	морфоллин	SC_1136	485,3	
SC_1319	цис-2-[1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]ацетамид	SC 1159	---	SC_1303	401,2	
SC_1320	цис-1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-3-(2-морфоллин-4-ил)-2-оксотил-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-2-он	INT 993	морфоллин	SC_1308	469,3	
SC_1321	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-(4-метилсульфанил)пиридин-2-илацетамид	INT 993	4-(метилтио)пиридин-2-амин	SC_1073	522,3	
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	данные ¹ H ЯМР	m/z (M+H) ⁺
SC_132_2	цис-3-[2-(1,1-Диюкс[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксотил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-2-он	INT-1014	тиоморфоллин-1,1-диоксид	SC_1308 (для стадии 1), SC_1303 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,40 (с, 2H, J = 7,2 Гц), 7,31 (с, 2H, J = 7,44 Гц), 7,18 (с, 1H, J = 6,78 Гц), 6,61 (мс, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,82 (мс, 4H), 3,21 (мс, 4H), 3,09 (с, 2H), 1,95 (с, 2H, J = 11,74 Гц), 1,85 (мс, 5H), 1,65 (мс, 2H), 1,48 (мс, 2H).	435,3
SC_132_3	цис-2-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил)ацетамид	SC_1324		SC_1303	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,41 (с, 2H, J = 7,60 Гц), 7,30 (с, 2H, J = 7,60 Гц), 7,23 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), J = 7,08 Гц), 6,95 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 1,96-1,80 (м, 7H), 1,69-1,66 (м, 2H), 1,47 (с, 2H, J = 11,76 Гц).	317,2
SC_132_4	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил)ацетамид	INT-1014		описанный способ	-	331,2
SC_132_5	цис-3-[2-(1,1-Диюкс[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксотил]-8-этиламино-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-2-он	INT-1015	тиоморфоллин-1,1-диоксид	SC_1308 (для стадии 1), SC_1303 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,42 (с, 2H, J = 7,2 Гц), 7,29 (с, 2H, J = 7,2 Гц), 7,17 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,82 (с, 4H), 3,21 (с, 4H), 3,09 (с, 2H), 2,07-1,93 (м, 4H), 1,87-1,83 (м, 2H), 1,69-1,66 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 0,92 (с, 3H, J = 6,8 Гц).	449,4
SC_132_6	транс-3-[2-(1,1-Диюкс[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксотил]-8-этиламино-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-2-он	INT-1017	тиоморфоллин-1,1-диоксид	SC_1308 (для стадии 1), SC_1303 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,50 (с, 2H, J = 7,4 Гц), 7,30 (с, 2H, J = 7,2 Гц), 7,18-7,15 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,84 (мс, 4H), 3,24 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 3,11 (с, 2H), 2,07-1,44 (м, 11H), 0,91 (с, 3H, J = 6,6 Гц).	449,2
SC_132_7	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	INT-998	метиламин (стадия 1)	SC_1308 (для стадии 1), SC_1303 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ 7,71-7,70 (м, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,30 (с, 2H), 7,18 (с, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,57-2,54 (м, 4H), 2,25 (м, 1H), 2,11-2,06 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 7H), 1,80-1,67 (м, 4H), 1,59 (м, 2H), 1,36-1,35 (м, 2H).	399,3
SC_132_8	цис-2-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил)ацетамид	INT-1015		SC_1324	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,43 (с, 2H, J = 7,6 Гц), 7,29 (с, 2H, J = 7,2 Гц), 7,22 (с, 1H), 7,17 (с, 1H, J = 6,8 Гц), 6,95 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,20 (с, 2H).	331,1
SC_132_9	транс-2-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил)ацетамид	INT-1017		SC_1324	2,07-2,05 (м, 2H), 1,93 (с, 2H, J = 11,2), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,69-1,67 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 0,92 (с, 3H, J = 6,8 Гц).	
SC_133_0	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид	INT-1014	2-(метиламино)этанол	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,49 (с, 2H, J = 7,56 Гц), 7,29 (с, 2H, J = 7,66 Гц), 7,24 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,24 Гц), 7,11 (мс, 1H), 6,98 (мс, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,09-1,95 (м, 4H).	331,2
SC_133_1	цис-8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксотил]-1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-2,4-дион	INT-1020	1,4-тиазинан-1,1-диоксид	SC_1308	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,35 (сд, 4H), 7,26 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,89 (с, 4H), 3,26 (с, 2H), 3,11 (с, 2H), 2,64 - 2,58 (м, 2H), 2,45 (с, 2H), 2,14 (с, 2H), 2,03 (с, 2H), 1,98 (с, 6H), 1,97 - 1,88 (м, 2H), 1,70 - 1,63 (м, 1H), 1,58 - 1,47 (м, 3H).	547,3
SC_133_2	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил)-N-фенилацетамид	INT-976		описанный способ	¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,32 (мс, 1H), 7,50-7,48 (с, 2H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 5H), 7,12-7,08 (с, 1H), 5,90 (мс, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,25 (с, 2H), 2,12 (м, 4H), 1,99 (с, 6H), 1,94-1,91 (м, 2H), 1,58-1,55 (м, 2H).	407,2
SC_133_3	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(1-циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]-N-метилацетамид	INT-991	2-метиламиноацетамид, HCl	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц при 100 °C), δ (м.д.) = 7,34-7,23 (м, 5H), 6,85 (мс, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,26 (с, 2H), 3,00-2,99 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,61 (с, 2H, J = 13,2 Гц), 2,22 (с, 2H, J = 12 Гц), 2,06 (с, 6H), 1,47-1,38 (м, 4H), 0,98 (м, 1H), 0,48 (с, 2H, J = 7,6 Гц), 0,28 (с, 2H, 4,8 Гц).	388,3
SC_133_4	цис-2-(8-Диметиламино-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил)-N-фенилацетамид	INT-1018	2-бром-N-фенилацетамид	SC_1332	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,19 (с, 1H), 8,80 (мс, 1H), 7,52-7,520 (с, 2H), 7,42-7,34 (м, 4H), 7,31-7,27 (м, 3H), 7,06-7,02 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,49-2,45 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 8H), 1,71-1,68 (м, 2H), 1,60-1,54 (м, 2H).	421,2
SC_133_5	цис-2-[1-(1-циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил]ацетамид	INT-998	NH ₄ Cl	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,36-7,22 (м, 6H), 6,93 (мс, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,04 (с, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,54-2,52 (с, 3H), 2,07-1,93 (м, 10H), 1,81-1,67 (м, 4H), 1,39-1,29 (м, 4H).	399,3
SC_133_6	цис-2-(8-Диметиламино-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-3-ил)-N-[2-[2-(2-метоксиглицил)этил]ацетамид	INT-1019	2,5,8,11-тетраокспипиридин-13-амин	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,37-7,33 (м, 2H), 7,28-7,26 (м, 3H), 6,67 (с, 1H), 6,31 (мс, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,65-3,59 (м, 10H), 3,55-3,52 (м, 4H), 3,46-3,42 (м, 2H), 3,37 (с, 5H), 3,29 (с, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,20-2,06 (м, 12H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,59-1,50 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 3H).	605,3
SC_133_7	цис-3-[2-(1,1-Диюкс[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксотил]-1-(1-(1-гидроксициклобутил)метил)-8-метиламино-8-фенил-1,3-дизацетиро[4,5]декан-2,4-дион	SC_1331		SC_1303	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,46 (с, 2H), 7,33 (с, 2H), 7,21 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,90 (с, 4H), 3,49 (с, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,47 (с, 2H), 2,35 - 2,25 (м, 2H), 2,15 - 2,08 (м, 2H), 1,98 - 1,89 (м, 6H), 1,84 (с, 2H), 1,71 - 1,63 (м, 1H), 1,58 - 1,48 (м, 3H).	533,3

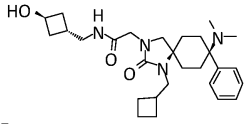
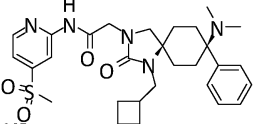
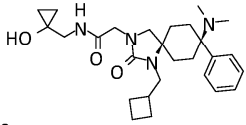
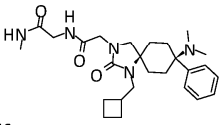
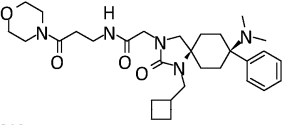
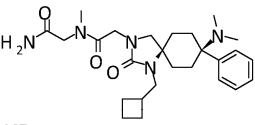
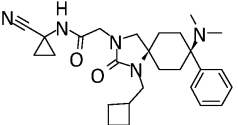
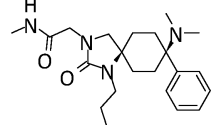
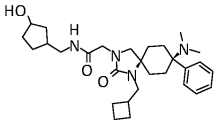
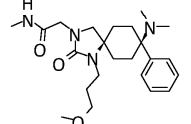
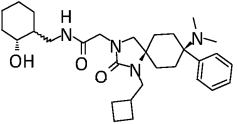
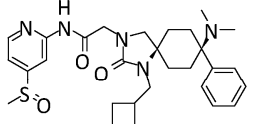
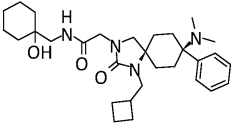
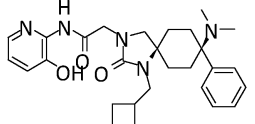
SC_133_8	цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-[2-(2-(2-метокситокси)токсил)этоксил]этил]диетамид	INT-976	2-бром-N-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)ацетамид	SC_1332	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7.78 (т, 1H), 7.37-7.23 (м, 5H), 6.89 (шс, 1H), 3.60 (с, 2H), 3.49-3.47 (м, 10H), 3.43-3.37 (м, 4H), 3.22-3.17 (м, 5H), 3.08 (с, 2H), 2.30 (шм, 2H), 1.92-1.74 (м, 10H), 1.38 (шм, 2H).	521,3
SC_133_9	цис-N-(Карбамоилметил)-N-метил-2-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамид	INT-1034	2-метиламиноацетамид, HCl	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц при 100 °С), δ (м.д.) = 7.43 (д, 2H, J = 7.52 Гц, 2H), 7.31 (с, 2H, J = 7.44 Гц), 7.18 (с, 1H, J = 7.20 Гц), 6.8 (шс, 2H), 3.88 (с, 4H), 3.25 (с, 2H), 2.95 (3H, сливается с ДМСО, водой), 1.97-1.85 (м, 7H), 1.77-1.50 (м, 4H).	388,3
SC_134_0	цис-N-(Карбамоилметил)-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-метилацетамид	INT-1014	2-метиламиноацетамид, HCl	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц при 100 °С), δ (м.д.) = 7.33-7.23 (м, 5H), 6.8 (шс, 2H), 6.45 (с, 1H), 5.87 (с, 4H), 5.13 (с, 2H), 2.95 (3H, сливается с ДМСО, водой), 2.32-2.27 (м, 2H), 2.01 (с, 6H), 1.88-1.77 (м, 4H), 1.46-1.41 (м, 2H).	402,1
SC_134_1	цис-N-(Карбамоилметил)-2-(8-диметиламино-1-оксетан-3-илметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-метилацетамид	INT-1035	2-метиламиноацетамид, HCl	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц при 100 °С), δ (м.д.) = 7.33-7.24 (м, 5H), 6.8 (шс, 2H), 4.63 (т, 2H, J = 5.6 Гц), 4.39 (с, 2H), 3.93-3.87 (м, 4H), 3.36 (д, 2H, J = 6.8 Гц), 3.24 (м, 3H), 2.95 (с, 3H), 2.66-2.60 (м, 2H), 2.06-2.03 (м, 8H), 1.44-1.37 (м, 4H).	472,3
SC_134_2	цис-N-(2-гидроксэтил)-N-метил-2-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамид	INT-1034	2-(метиламино)этанол	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц при 100 °С), δ (м.д.) = 7.41 (д, 2H, J = 7.48 Гц), 7.31 (т, 2H, J = 7.69 Гц), 7.18 (т, 1H, J = 7.18 Гц), 6.24 (с, 1H), 4.58-4.36 (м, 1H), 3.92 (шс, 2H), 3.52 (шс, 2H), 3.34 (т, 2H, J = 5.72 Гц), 3.24 (с, 2H), 2.96-2.84 (м, 3H), 1.97-1.84 (м, 7H), 1.74-1.49 (м, 4H).	375,0
SC_134_3	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамид	INT-991	хлорид аммония	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7.34-7.25 (м, 6H), 6.96 (с, 1H), 3.63 (с, 2H), 3.22 (м, 2H), 2.93 (д, 2H), 2.67-2.64 (м, 2H), 2.16 (т, 2H), 1.97 (с, 6H), 1.43-1.31 (м, 4H), 0.93 (с, 1H), 0.46-0.43 (м, 2H), 0.26 (м, 2H).	385,3
SC_134_4	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксэтил)ацетамид	INT-991	2-аминоэтанол	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7.77-7.75 (м, 1H), 7.36-7.33 (м, 4H), 7.26-7.23 (м, 1H), 4.65-4.63 (м, 1H), 3.67 (с, 2H), 3.39-3.35 (м, 2H), 3.21 (с, 2H), 3.12-3.09 (м, 2H), 2.94-2.93 (м, 2H), 2.67-2.64 (м, 2H), 2.19-2.14 (т, 2H), 1.97 (с, 6H), 1.42-1.31 (м, 4H), 0.93-0.92 (с, 1H), 0.48-0.44 (м, 2H), 0.27-0.25 (м, 2H).	429,3
SC_134_5	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксэтил)-N-метилацетамид	INT-1032	2-(метиламино)этанол	SC_1308	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7.39 (сд, 1H), 7.16 (сд, 1H), 7.13 (сд, 2H), 7.08 (сд, 1H), 3.99 (с, 1H), 3.91 (с, 1H), 3.52 (с, 1H), 3.45 (д, 1H), 3.40 - 3.36 (м, 0H), 3.34 - 3.28 (м, 2H), 3.19 (д, 2H), 3.08 (сд, 2H), 2.96 (сд, 2H), 2.80 (с, 2H), 2.66 - 2.60 (м, 3H), 2.07 - 1.93 (м, 3H), 1.99 (с, 7H), 1.85 - 1.74 (м, 2H), 1.75 - 1.65 (м, 3H), 1.40 - 1.28 (м, 3H).	475,3
SC_134_6	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир	INT-1031	трет-бутилбромидат	описанный способ	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7.43 - 7.36 (м, 1H), 7.17 (сд, 1H), 7.13 (сд, 1H), 7.09 (сд, 1H), 3.75 (д, 2H), 3.21 (с, 2H), 3.05 (д, 2H), 2.67 - 2.61 (м, 2H), 2.08 - 2.00 (м, 2H), 1.99 (д, 2H), 1.98 - 1.93 (м, 2H), 1.83 - 1.75 (м, 2H), 1.75 - 1.65 (м, 2H), 1.39 (д, 8H), 1.38 - 1.29 (м, 5H).	474,3
SC_134_7	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксэтил)-N-метилацетамид	INT-991	2-(метиламино)этанол	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО): δ 7.36-7.32 (м, 4H), 7.26-7.23 (м, 1H), 4.83-4.63 (м, 1H), 3.99-3.91 (м, 2H), 3.50-3.44 (м, 2H), 3.32-3.28 (м, 2H), 3.22-3.20 (м, 2H), 2.95-2.92 (м, 3H), 2.79 (с, 2H), 2.67-2.65 (м, 2H), 2.20-2.15 (м, 2H), 1.97(с, 6H), 1.42-1.30 (м, 4H), 0.93-0.90 (с, 1H), 0.47-0.43 (м, 2H), 0.27-0.25 (м, 2H).	444,3
SC_134_8	цис-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-метилсульфонил)этил]ацетамид	INT-991	2-(метилсульфонил)этанол	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО): δ 8.05-8.02 (м, 1H), 7.37-7.32 (м, 4H), 7.26-7.22 (м, 1H), 3.67 (с, 2H), 3.49-3.44 (м, 2H), 3.25-3.21 (м, 4H), 2.98-2.93 (м, 5H), 2.67-2.64 (м, 2H), 2.19-2.13 (м, 2H), 1.97 (с, 6H), 1.45-1.31 (м, 4H), 0.95-0.91 (с, 1H), 0.48-0.44 (м, 2H), 0.28-0.24 (м, 2H).	491,3
SC_134_9	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-метилацетамид	INT-1032	2-метиламиноацетамид, гидрохлорид	SC_1308	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7.39 (сд, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.19 - 7.05 (м, 3H), 6.99 (с, 1H), 4.00 - 3.78 (м, 4H), 3.18 (д, 2H), 3.07 - 3.02 (м, 2H), 2.94 (с, 2H), 2.76 (с, 1H), 2.66 - 2.59 (м, 2H), 2.06 - 1.93 (м, 9H), 1.84 - 1.73 (м, 2H), 1.70 (сд, 2H), 1.43 - 1.28 (м, 4H) (смесь амидов и ротамеров).	488,3
SC_135_0	цис-1-[2-(8-Диметиламино-1-(1-гидроксэтил)ацетилметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамид	INT-1019	пиперидин-4-карбоксамид	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7.37-7.25 (м, 6H), 6.77 (с, 1H), 6.02 (с, 1H), 4.26-4.23 (м, 1H), 4.02-3.91 (м, 2H), 3.79-3.75 (м, 1H), 3.31 (м, 2H), 3.10 (с, 2H), 3.00-2.93 (т, 1H), 2.68-2.65 (м, 2H), 2.60-2.58 (м, 2H), 2.32-2.27 (м, 2H), 2.06-2.03 (м, 4H), 1.91-1.83 (м, 8H), 1.67-1.61 (м, 2H), 1.49-1.40 (м, 2H), 1.36-1.30 (м, 4H).	526,4
SC_135_1	цис-8-Диметиламино-1-(1-гидроксэтил)ацетилметил)-1,3-(2-(4-метилсульфонил)пиперидин-1-ил)-2-оксетил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1019	4-(метилсульфонил)пиперидин	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7.37-7.23 (м, 5H), 6.00 (с, 1H), 4.45-4.41 (м, 1H), 4.08-3.91 (м, 3H), 3.17 (с, 3H), 3.10-2.99 (м, 2H), 2.92 (с, 3H), 2.73-2.65 (м, 3H), 2.06-1.83 (м, 15H), 1.64-1.46 (м, 4H), 1.40-1.30 (м, 4H).	561,3
SC_135_2	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксэтил)ацетамид	INT-1032	2-аминоэтанол	SC_1308	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7.73 (т, 1H), 7.39 (сд, 1H), 7.19 - 7.05 (м, 3H), 4.66 (т, 1H), 3.67 (с, 2H), 3.43 - 3.35 (м, 2H), 3.18 (с, 2H), 3.11 (с, 2H), 3.05 (с, 2H), 2.65 - 2.58 (м, 2H), 2.55 - 2.45 (м, 1H), 2.07 - 1.93 (м, 10H), 1.84 - 1.73 (м, 2H), 1.74 - 1.64 (м, 2H), 1.41 - 1.29 (м, 4H).	461,3
SC_135_3	транс-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксэтил)ацетамид	INT-1067	2-аминоэтанол	SC_1357	¹ H ЯМР при 100 °С (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7.44-7.38 (м, 3H), 7.29 (с, 1H, J = 6.48 Гц), 4.29 (шс, 1H), 3.69 (с, 2H), 3.48-3.44 (м, 2H), 3.28 (с, 2H), 3.21-3.17 (м, 2H), 2.69-2.67(м, 2H), 2.58-2.55 (д, 2H, J = 11.6 Гц), 2.19-2.12 (м, 1H), 1.98 (с, 6H), 1.82-1.74 (м, 2H), 1.71-1.60 (м, 4H), 1.58-1.46 (м, 6H).	443,1
SC_135_4	транс-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-метилацетамид	INT-1067	2-метиламиноацетамид, гидрохлорид	SC_1357	¹ H ЯМР при 100 °С (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7.40-7.28 (м, 5H), 6.87 (шс, 2H), 5.94-5.90 (м, 4H), 5.29 (с, 2H), 3.08-3.06 (м, 2H), 2.58-2.55 (м, 2H), 2.15-2.13 (м, 1H), 1.98 (с, 6H), 1.77 (шс, 2H), 1.64-1.61 (м, 4H), 1.46-1.27 (м, 6H).	470,4
SC_135_5	цис-8-Диметиламино-1-(1-гидроксэтил)ацетилметил)-1,3-(2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-оксетил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1019	4-метилпиперидин-4-ол	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7.36-7.32 (м, 4H), 7.26-7.23 (м, 1H), 6.02 (с, 1H), 4.37 (с, 1H), 3.96-3.95 (м, 2H), 3.90-3.80 (м, 3H), 3.50-3.40 (м, 1H), 3.30 (м, 1H), 3.10 (с, 2H), 3.00-2.93 (м, 1H), 2.68-2.65 (м, 2H), 2.09-2.04 (м, 4H), 1.97 (с, 6H), 1.90-1.86 (м, 2H), 1.64-1.61 (м, 1H), 1.48-1.40 (м, 5H), 1.37-1.30 (м, 4H), 1.22 (м, 2H), 1.11 (с, 3H).	513,4
SC_135_6	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксэтил)ацетамид	INT-1058	2-аминоэтанол	SC_1308	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7.72 (т, 1H), 7.40 - 7.33 (м, 2H), 7.15 (т, 2H), 4.81 (сд, 0.15H), 4.65 (сд, 0.75H), 3.66 (с, 2H), 3.48 (с), 3.28 (с), 3.17 (с, 2H), 3.11 (с, 2H), 3.05 (с, 2H), 2.66 - 2.60 (м, 2H), 2.57 - 2.47 (м, 1H), 2.06 - 1.92 (м, 10H), 1.85 - 1.73 (м, 2H), 1.75 - 1.63 (м, 2H), 1.40 - 1.28 (м, 4H). Все сигналы можно интегрировать вследствие наличия пиков растворителя: в спектре наблюдали два ротамера.	461,3
SC_135_7	транс-1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-3-(2-морфолин-4-ил)-2-оксетил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1062	морфолин	описанный способ	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7.44-7.29 (м, 3H), 3.96 (с, 2H), 3.56 (шс, 4H), 3.42-3.40 (м, 4H), 3.29 (с, 2H), 2.67 (шс, 2H), 2.55-2.54 (д, 2H, J = 6.36 Гц), 1.92 (с, 6H), 1.56-1.44 (м, 6H), 0.51-0.48 (с, 1H), 0.16-0.14 (м, 2H), (-0.26/-0.27) (м, 2H).	455,1
SC_135_8	транс-8-Диметиламино-3-(2-морфолин-4-ил)-2-оксетил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1060	морфолин	SC_1357	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц при 100 °С), δ (м.д.) = 7.39-7.36 (м, 4H), 7.26-7.23 (м, 1H), 6.35 (м, 1H), 3.91 (с, 2H), 3.59 (т, 4H, J = 4.8 Гц), 3.45 (т, 4H, J = 4.8 Гц), 3.27 (с, 2H), 2.18-2.15 (м, 2H), 2.04-1.99 (м, 8H), 1.78-1.73 (м, 2H), 1.48-1.43 (м, 2H).	401,3
SC_135_9	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксэтил)-N-метилацетамид	INT-1058	2-(метиламино)этанол	SC_1308	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7.37 (сд, 2H), 7.15 (с, 2H), 4.82 (с, 0.2H), 4.63 (с, 0.2H), 3.98 (с, 1H), 3.91 (с, 1H), 3.51 (с, 1H), 3.45 (с, 1H), 3.37 - 3.26 (м, 2H), 3.18 (д, 2H), 3.04 (д, 2H), 2.96 (с, 1H), 2.80 (с, 2H), 2.64 (д, 2H), 2.56 - 2.47 (м, 1H), 2.08 - 2.00 (м, 2H), 2.00 - 1.91 (м, 8H), 1.79 (сд, 2H), 1.75 - 1.65 (м, 2H), 1.37 (д, 2H), 1.31 (сд, 2H). Наблюдали два ротамера.	475,3
SC_136_0	цис-N-(Карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-метилацетамид	INT-1058	2-метиламиноацетамид, гидрохлорид	SC_1308	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7.46 (с, 0.4H), 7.37 (сд, 2H), 7.30 (с, 0.6H), 7.20 - 7.12 (м, 2H), 6.99 (с, 0.6H), 3.97 (с, 1H), 3.90 (с, 1H), 3.83 (д, 2H), 3.18 (д, 2H), 3.04 (д, 2H), 2.94 (с, 2H), 2.76 (с, 1H), 2.67 - 2.60 (м, 2H), 2.57 - 2.47 (м, 1H), 2.07 - 1.92 (м, 10H), 1.83 - 1.74 (м, 2H), 1.74 - 1.63 (м, 2H), 1.40 - 1.27 (м, 4H). Наблюдали два ротамера.	488,3
SC_136_1	цис-1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-оксетил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT-991 hydrochloride	4-метилпиперидин-4-ол	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7.36-7.33 (м, 4H), 7.25-7.23 (м, 1H), 4.37 (с, 1H), 3.92-3.84 (м, 3H), 3.48-3.46 (м, 1H), 3.25-3.21 (м, 3H), 2.99-2.92 (м, 3H), 2.67-2.64 (м, 2H), 2.20-2.15 (т, 2H), 1.97 (с, 6H), 1.44-1.21 (м, 8H), 1.11 (с, 3H), 0.93-0.92 (м, 1H), 0.47-0.45 (м, 2H), 0.44-0.43 (м, 2H).	483,4
SC_136_2	цис-1-[2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетилметил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он	INT-991 hydrochloride	пиперидин-4-карбоксамид	SC_1308	¹ H ЯМР (ДМСО): δ 7.34-7.32 (м, 4H), 7.25-7.24 (м, 2H), 6.77 (с, 1H), 4.21-4.29 (м, 1H), 3.94-3.86 (м, 2H), 3.78 (м, 1H), 3.22 (с, 2H), 2.96-2.93 (м, 3H), 2.67-2.57 (м, 2H), 2.50 (с, 1H), 2.30 (м, 1H), 2.20-2.15 (м, 2H), 1.97 (с, 6H), 1.69-1.67 (м, 2H), 1.42-1.31 (м, 6H), 0.92 (м, 1H), 0.47-0.43 (м, 2H), 0.27-0.24 (м, 2H).	496,4
SC_136_3	транс-2-[1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамид	INT-1061	трет-бутилбромидат (стадия 1) 7 н.	описанный способ	¹ H ЯМР при 100 °С (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7.40-7.29 (м, 3H), 6.76 (шс, 2H), 3.68 (с, 2H), 3.33 (с, 2H), 2.61-2.60 (м, 4H), 2.00 (с, 6H), 1.61-1.53 (м, 6H), 0.58-0.56 (м, 1H), 0.22-0.20 (м, 2H), (-	385,2

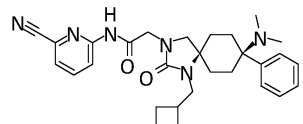
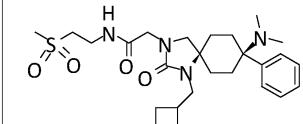
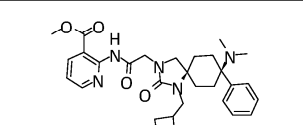
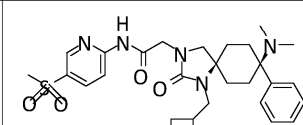
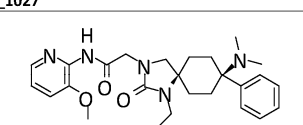
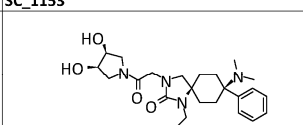
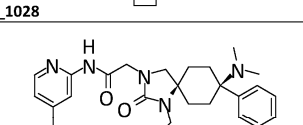
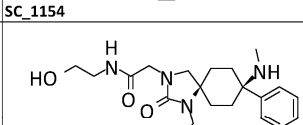
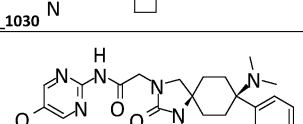
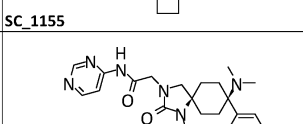
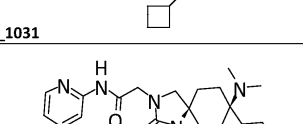
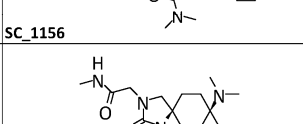
Химическая структура всех примеров.

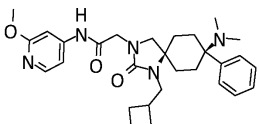
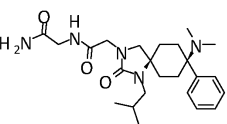
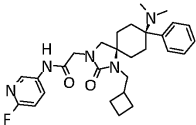
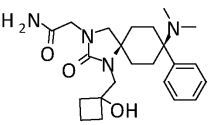
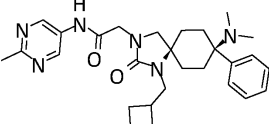
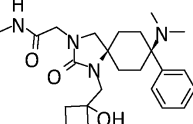
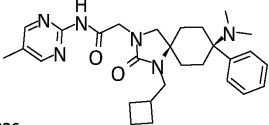
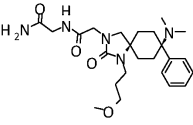
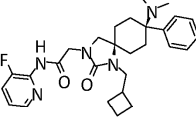
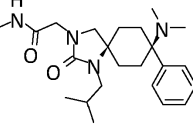
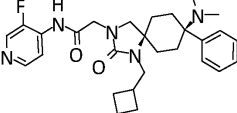
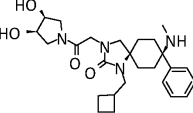
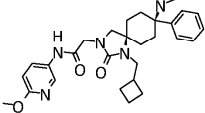
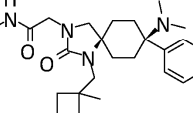
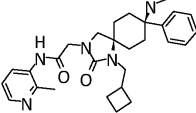
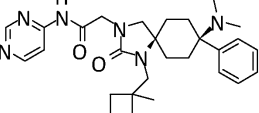


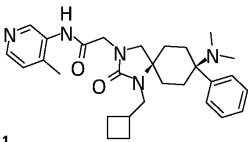
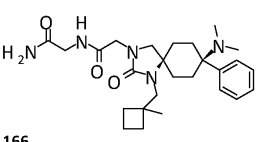
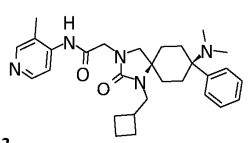
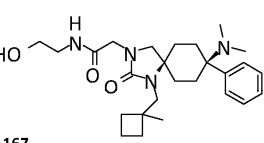
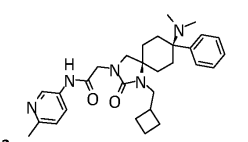
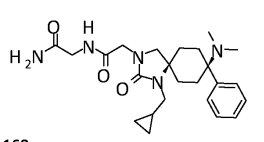
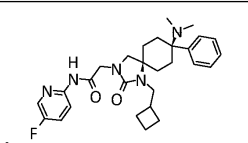
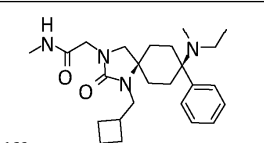
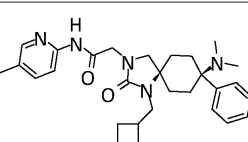
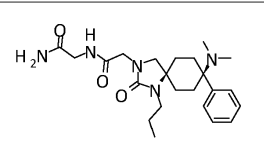
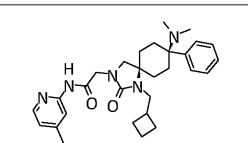
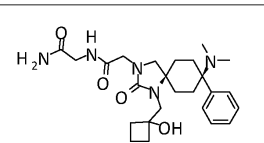
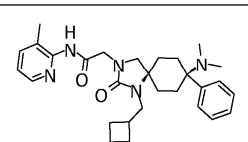
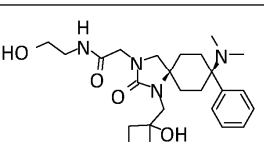
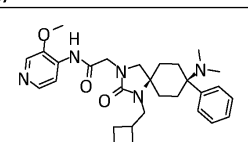
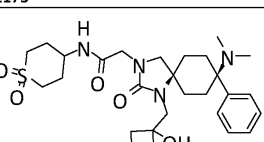
 SC_1002	 SC_1128
 SC_1003	 SC_1129
 SC_1004	 SC_1130
 SC_1005	 SC_1131
 SC_1006	 SC_1132
 SC_1007	 SC_1134
 SC_1008	 SC_1135

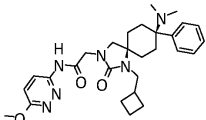
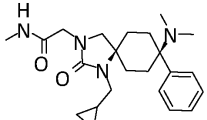
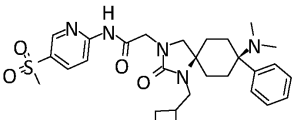
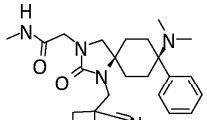
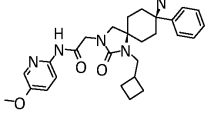
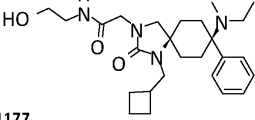
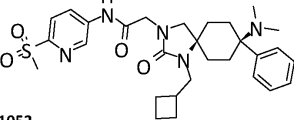
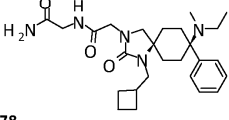
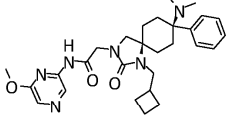
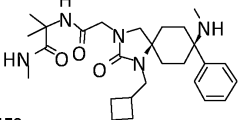
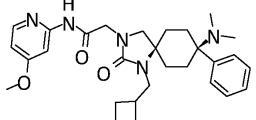
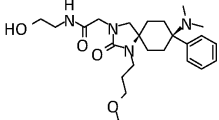
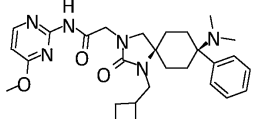
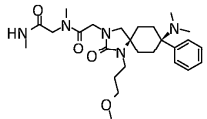
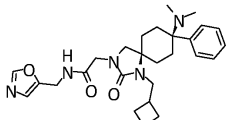
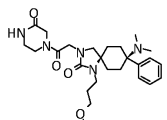
 SC_1009	 SC_1136
 SC_1010	 SC_1137
 SC_1011	 SC_1138
 SC_1012	 SC_1139
 SC_1013	 SC_1140
 SC_1014	 SC_1141
 SC_1015	 SC_1143
 SC_1016	 SC_1144

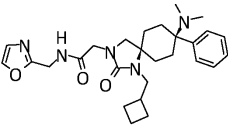
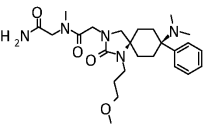
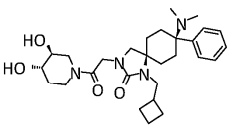
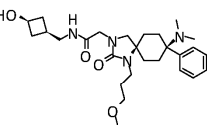
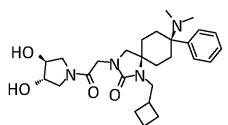
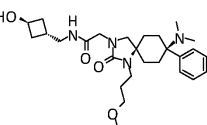
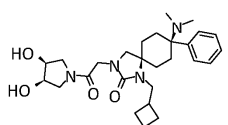
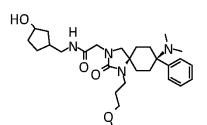
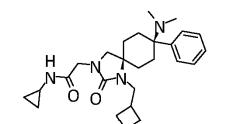
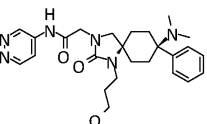
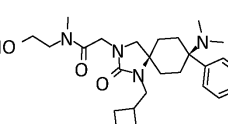
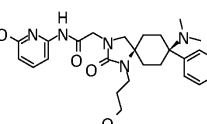
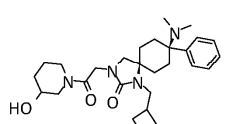
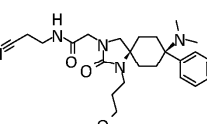
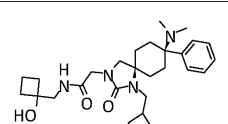
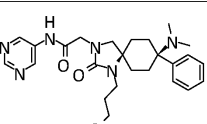
 SC_1017	 SC_1145
 SC_1018	 SC_1146
 SC_1019	 SC_1147
 SC_1020	 SC_1148
 SC_1021	 SC_1149
 SC_1022	 SC_1150
 SC_1024	 SC_1151

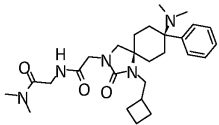
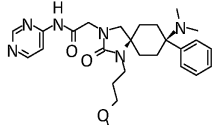
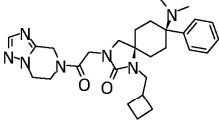
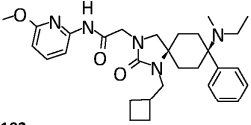
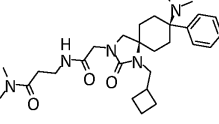
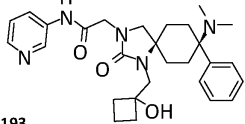
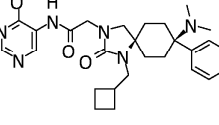
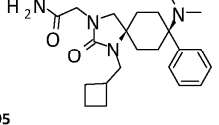
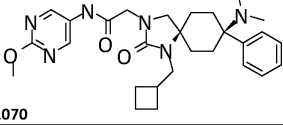
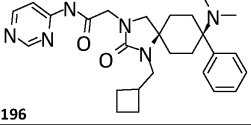
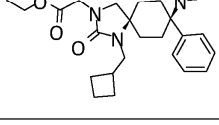
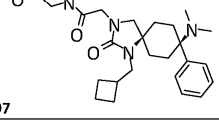
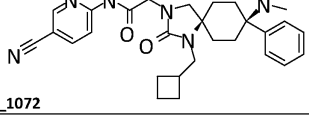
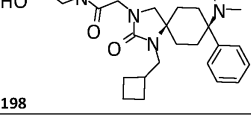
 SC_1026	 SC_1152
 SC_1027	 SC_1153
 SC_1028	 SC_1154
 SC_1030	 SC_1155
 SC_1031	 SC_1156
 SC_1032	 SC_1157

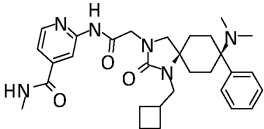
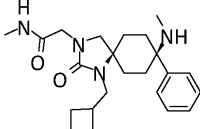
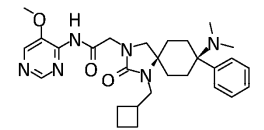
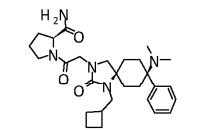
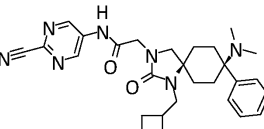
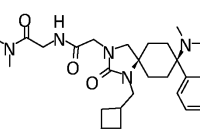
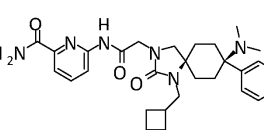
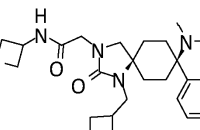
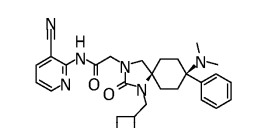
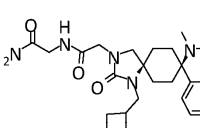
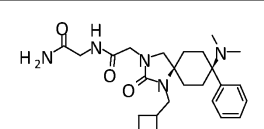
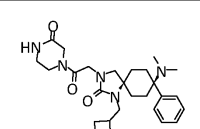
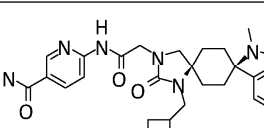
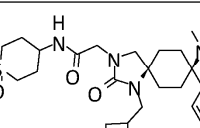
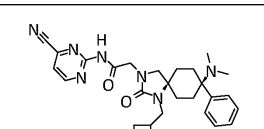
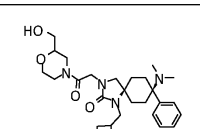
 SC_1033	 SC_1158
 SC_1034	 SC_1159
 SC_1035	 SC_1160
 SC_1036	 SC_1161
 SC_1037	 SC_1162
 SC_1038	 SC_1163
 SC_1039	 SC_1164
 SC_1040	 SC_1165

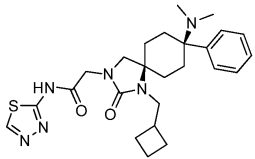
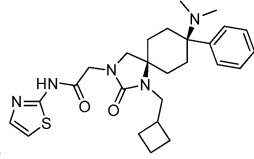
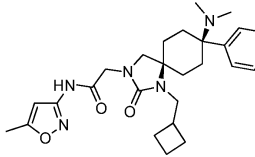
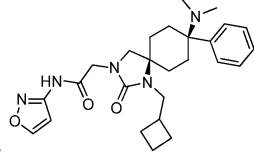
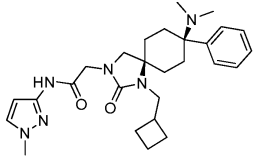
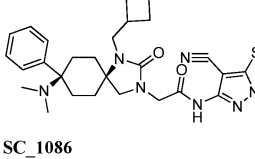
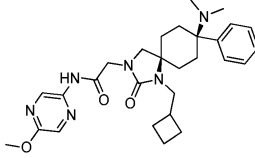
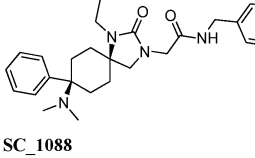
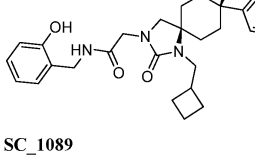
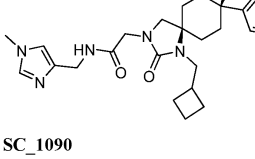
 SC_1041	 SC_1166
 SC_1042	 SC_1167
 SC_1043	 SC_1168
 SC_1044	 SC_1169
 SC_1045	 SC_1171
 SC_1046	 SC_1172
 SC_1047	 SC_1173
 SC_1048	 SC_1174

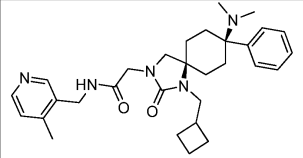
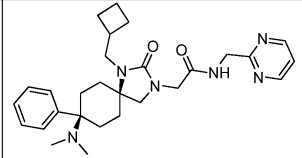
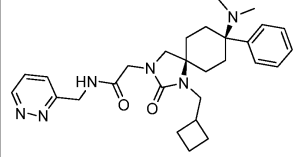
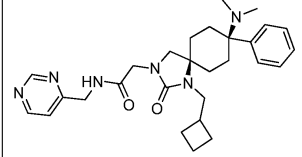
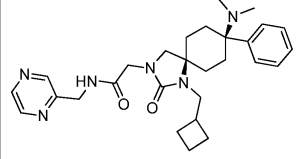
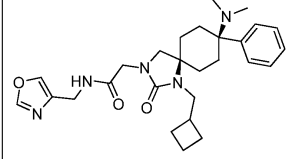
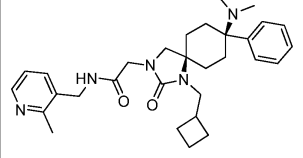
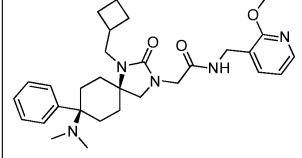
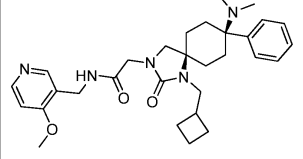
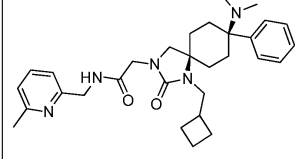
 SC_1049	 SC_1175
 SC_1050	 SC_1176
 SC_1051	 SC_1177
 SC_1052	 SC_1178
 SC_1053	 SC_1179
 SC_1054	 SC_1180
 SC_1055	 SC_1181
 SC_1056	 SC_1182

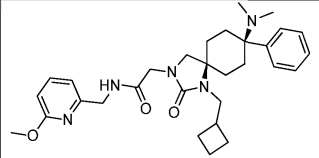
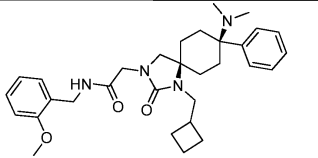
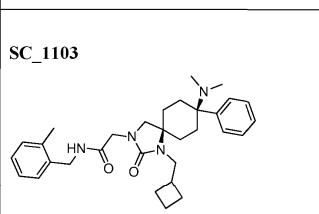
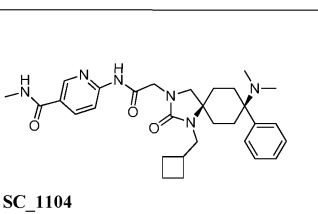
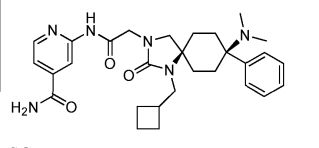
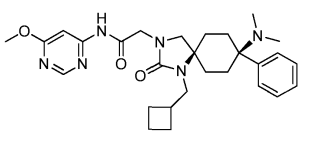
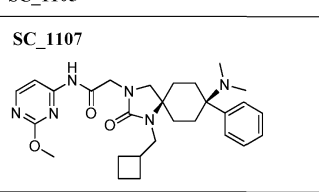
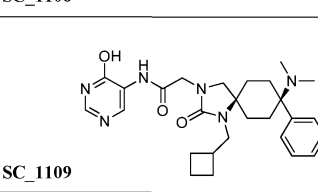
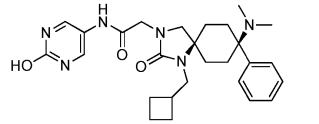
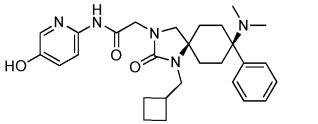
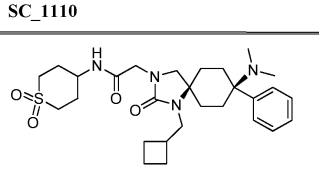
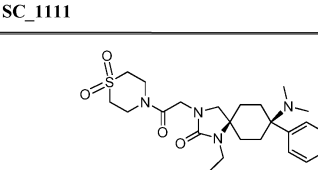
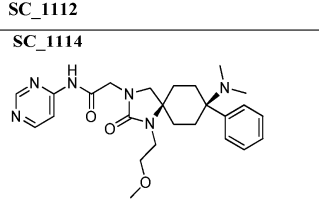
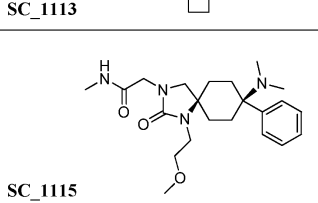
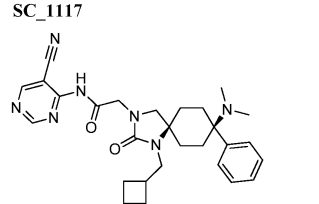
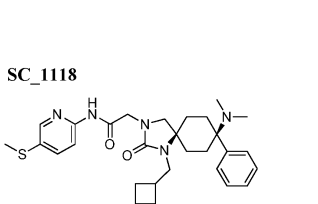
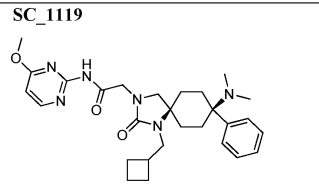
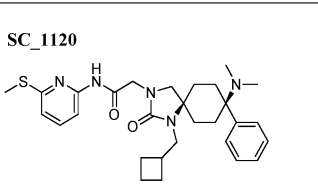
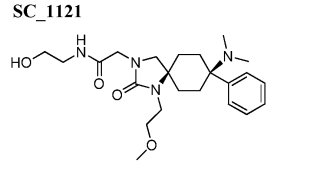
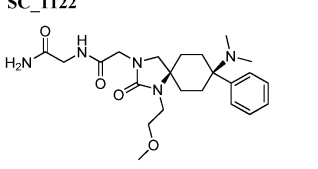
 SC_1057	 SC_1183
 SC_1058	 SC_1184
 SC_1059	 SC_1185
 SC_1060	 SC_1186
 SC_1061	 SC_1187
 SC_1062	 SC_1188
 SC_1063	 SC_1189
 SC_1064	 SC_1190

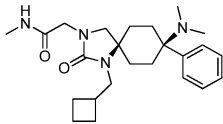
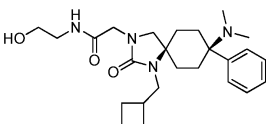
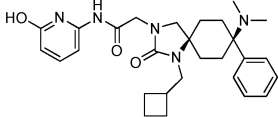
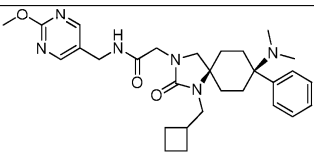
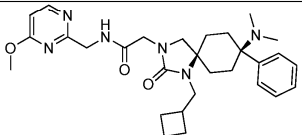
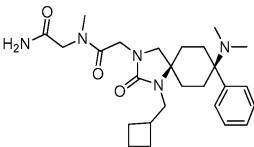
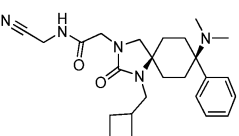
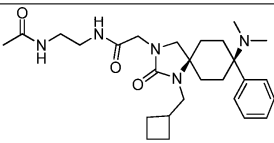
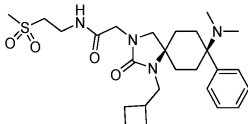
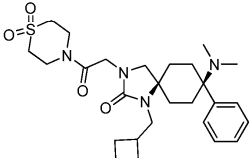
 SC_1065	 SC_1191
 SC_1066	 SC_1192
 SC_1067	 SC_1193
 SC_1069	 SC_1195
 SC_1070	 SC_1196
 SC_1071	 SC_1197
 SC_1072	 SC_1198

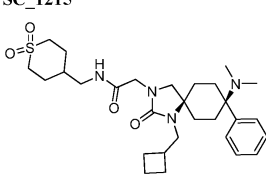
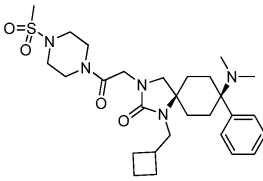
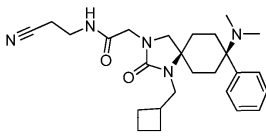
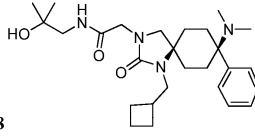
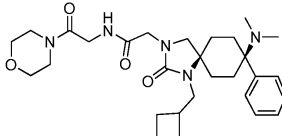
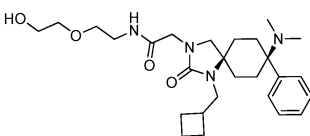
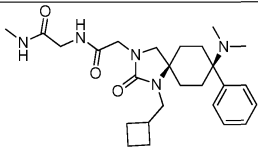
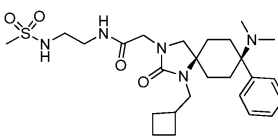
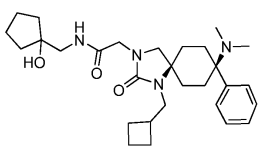
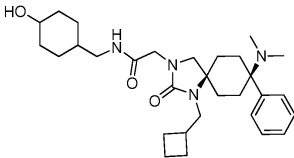
 SC_1073	 SC_1201
 SC_1074	 SC_1203
 SC_1075	 SC_1204
 SC_1076	 SC_1205
 SC_1077	 SC_1206
 SC_1078	 SC_1207
 SC_1079	 SC_1208
 SC_1080	 SC_1209

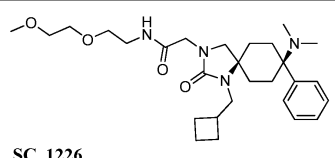
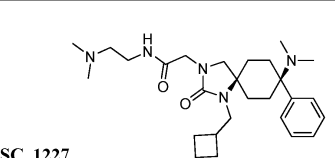
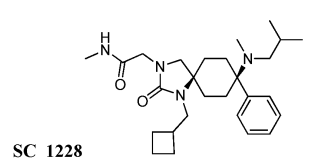
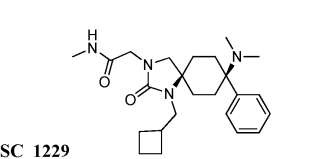
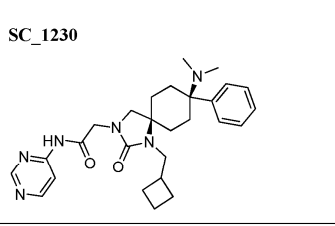
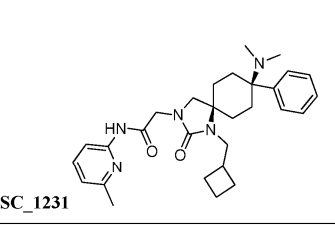
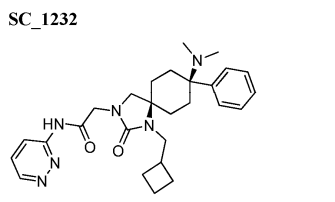
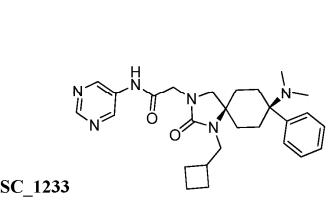
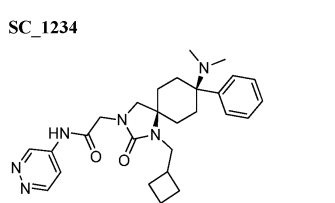
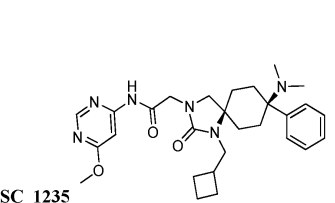
SC_1081 	 SC_1082
SC_1083 	 SC_1084
SC_1085 	 SC_1086
SC_1087 	 SC_1088
 SC_1089	 SC_1090

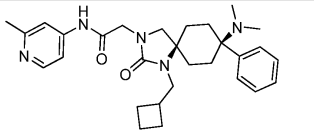
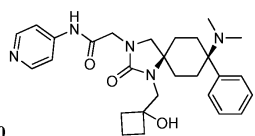
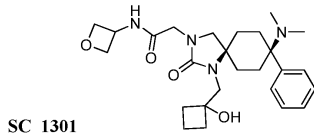
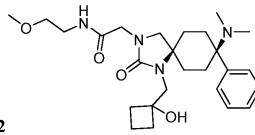
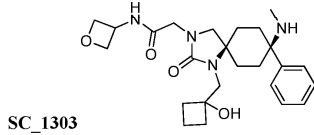
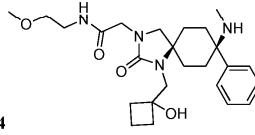
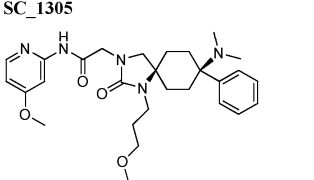
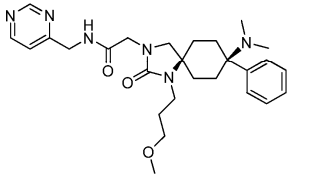
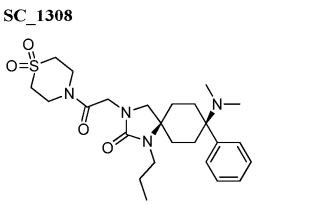
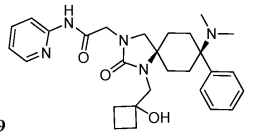
 SC_1091	 SC_1092
 SC_1093	 SC_1094
 SC_1095	 SC_1096
 SC_1097	 SC_1098
 SC_1099	 SC_1100

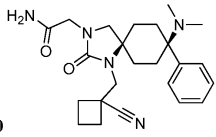
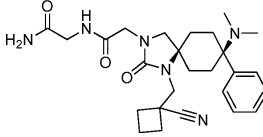
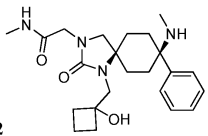
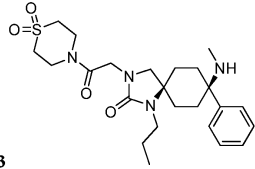
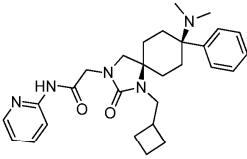
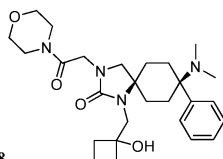
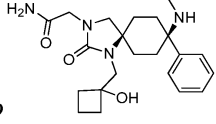
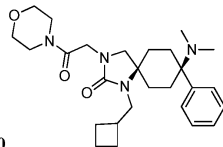
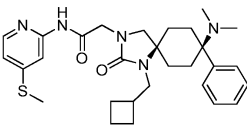
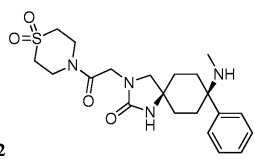
 SC_1101	 SC_1102
 SC_1103	 SC_1104
 SC_1105	 SC_1106
 SC_1107	 SC_1109
 SC_1110	 SC_1111
 SC_1112	 SC_1113
 SC_1114	 SC_1115
 SC_1117	 SC_1118
 SC_1119	 SC_1120
 SC_1121	 SC_1122

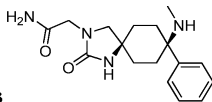
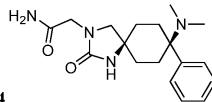
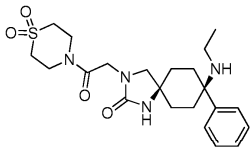
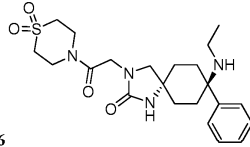
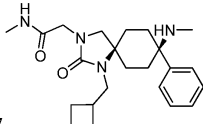
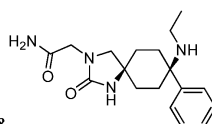
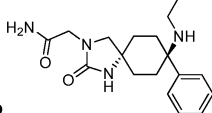
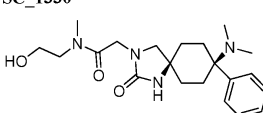
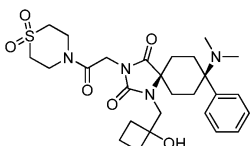
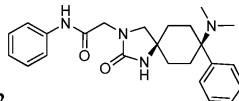
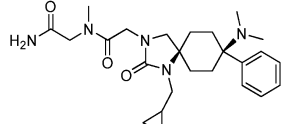
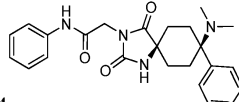
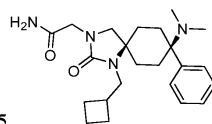
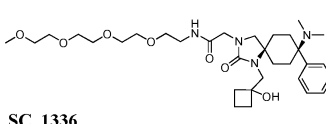
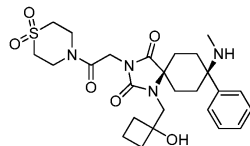
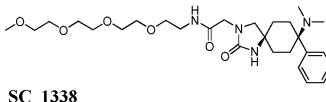
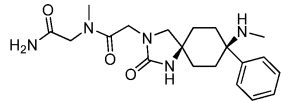
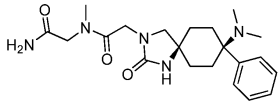
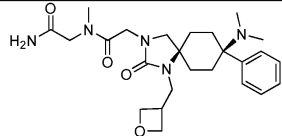
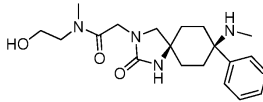
 SC_1123	 SC_1124
 SC_1125	 SC_1126
 SC_1127	 SC_1210
 SC_1211	 SC_1212
 SC_1213	 SC_1214

SC_1215 	SC_1216 
SC_1217 	SC_1218 
SC_1219 	SC_1220 
SC_1222 	SC_1223 
SC_1224 	SC_1225 

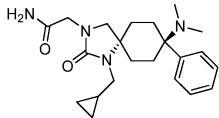
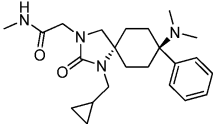
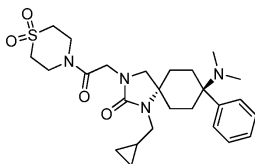
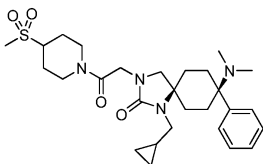
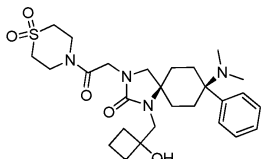
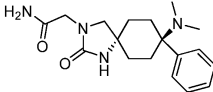
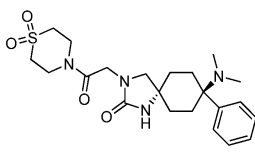
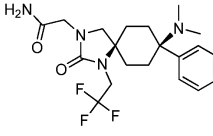
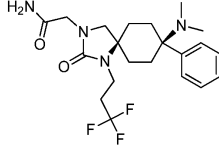
 SC_1226	 SC_1227
 SC_1228	 SC_1229
 SC_1230	 SC_1231
 SC_1232	 SC_1233
 SC_1234	 SC_1235

 SC_1236	 SC_1300
 SC_1301	 SC_1302
 SC_1303	 SC_1304
 SC_1305	 SC_1306
 SC_1308	 SC_1309

SC_1310 	SC_1311 
SC_1312 	SC_1313 
SC_1317 	SC_1318 
SC_1319 	SC_1320 
SC_1321 	SC_1322 

 SC_1323	 SC_1324
 SC_1325	 SC_1326
 SC_1327	 SC_1328
 SC_1329	 SC_1330
 SC_1331	 SC_1332
 SC_1333	 SC_1334
 SC_1335	 SC_1336
 SC_1337	 SC_1338
 SC_1339	 SC_1340
 SC_1341	 SC_1342

 SC_1343	 SC_1344
 SC_1345	 SC_1346
 SC_1347	 SC_1348
 SC_1349	 SC_1350
 SC_1351	 SC_1352
 SC_1353	 SC_1354
 SC_1355	 SC_1356
 SC_1357	 SC_1358
 SC_1359	 SC_1360
 SC_1361	 SC_1362

 SC_1363	 SC_1364
 SC_1365	 SC_1366
 SC_1368	 SC_1369
 SC_1370	 SC_1371
 SC_1372	

Фармакологические исследования.

Функциональное исследование на человеческом мю-опиоидном рецепторе (hMOP), человеческом каппа-опиоидном рецепторе (hKOP), человеческом дельта-опиоидном рецепторе (hDOP) и человеческом рецепторе пептида ноцицептин/орфанина FQ (hNOP).

Анализ связывания с человеческим рецептором мю-опиоидного пептида (hMOP).

Анализ связывания с рецептором hMOP проводили как гомогенный SPA-анализ (сцинтилляционный анализ сближения) с использованием аналитического буфера 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) с добавлением 0,052 мг/мл альбумина бычьей сыворотки (Sigma-Aldrich Co., Сент-Луис, штат Миссури). Конечный аналитический объем (250 мкл/лунка) содержал 1 nM [N-аллил-2,3-³H]налоксона в качестве лиганда (PerkinElmer Life Sciences, Inc., Бостон, штат Массачусетс, США) и либо экспериментальное соединение в серийных разбавлениях, либо 25 мкМ налоксона без метки для определения неспецифического связывания. Экспериментальное соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с получением конечной концентрации ДМСО 0,5%, которую также использовали в качестве соответствующего контроля с носителем. Анализ начинали посредством добавления SPA-микрошариков, покрытых агглютинином зародышей пшеницы (GE Healthcare UK Ltd., Бакингемшир, Великобритания), которые предварительно нагружали мембранами рецептора hMOP (PerkinElmer Life Sciences, Inc., Бостон, штат Массачусетс, США). После инкубации в течение 90 мин при комнатной температуре и центрифугирования в течение 20 мин при 500 об/мин измеряли интенсивность сигнала, используя β-счетчик 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Турку, Финляндия). Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀), отражающие 50% вытеснение [³H]налоксон-специфического связывания рецептора, рассчитывали анализом нелинейной регрессии, а значения K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Прусоффа (Cheng and Prussoff, 1973).

Анализ связывания с человеческим рецептором каппа-опиоидного пептида (hKOP).

Анализ связывания рецептора hKOP проводили как гомогенный SPA-анализ (сцинтилляционный анализ сближения) с использованием аналитического буфера 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) с добавлением 0,076 мг BSA/мл. Конечный аналитический объем 250 мкл на лунку содержал 2 nM [³H]U69,593 в качестве лиганда и либо экспериментальное соединение в серийных разбавлениях, либо 100 мкМ налоксона без метки для определения неспецифического связывания. Экспериментальное соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с получением конечной концентрации ДМСО 0,5%, которую также использовали в качестве соответствующего контроля с носителем. Анализ начинали посредством добавления SPA-микрошариков, покрытых агглютинином зародышей пшеницы (1 мкг SPA-микрошариков/250 мкл ко-

нечного аналитического объема на лунку), которые предварительно нагружали в течение 15 мин при комнатной температуре мембранами рецептора hKOP (14,8 мкг/250 мкл конечного аналитического объема на лунку). После непродолжительного смешивания на минишейкере микротитровальные планшеты закрывали крышкой и инкубировали аналитические планшеты в течение 90 мин при комнатной температуре. После инкубации микротитровальные планшеты закрывали верхней крышкой и центрифугировали в течение 20 мин при 500 об/мин. Интенсивность сигнала измеряли по истечении короткой задержки в 5 мин с помощью β -счетчика 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Турку, Финляндия). Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀), отражающие 50% вытеснение [³H]U69.593-специфического связывания рецептора, рассчитывали анализом нелинейной регрессии, а значения K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, 1973).

Анализ связывания с человеческим рецептором дельта-опиоидного пептида (hDOP).

Анализ связывания рецептора hDOP проводили как гомогенный SPA-анализ с использованием аналитического буфера 50 mM TRIS-HCl, 5 mM MgCl₂ (pH 7,4). Конечный аналитический объем (250 мкл/лунка) содержал 1 нМ [тирозил-3,5-³H]2-D-Ala-дельторфина II в качестве лиганда и либо экспериментальное соединение в серийных разбавлениях, либо 10 мкМ налоксона без метки для определения неспецифического связывания. Экспериментальное соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с получением конечной концентрации ДМСО 0,5%, которую также использовали в качестве соответствующего контроля с носителем. Анализ начинали посредством добавления SPA-микрошариков, покрытых агглютинином зародышей пшеницы (1 мкг SPA-микрошариков/250 мкл конечного аналитического объема на лунку), которые предварительно нагружали в течение 15 мин при комнатной температуре мембранами рецептора hDOP (15,2 мкг/250 мкл конечного аналитического объема на лунку). После непродолжительного смешивания на минишейкере микротитровальные планшеты закрывали крышкой, инкубировали аналитические планшеты в течение 120 мин при комнатной температуре и центрифугировали в течение 20 мин при 500 об/мин. Интенсивность сигнала измеряли с помощью β -счетчика 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Турку, Финляндия). Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀), отражающие 50% вытеснение [тирозил-3,5-³H]2-O-Ala-дельторфин II-специфического связывания рецептора, рассчитывали анализом нелинейной регрессии, а значения K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, 1973).

Анализ связывания с человеческим рецептором пептида ноцицептин/орфанина FQ (hNOP).

Анализ связывания рецептора hNOP проводили как гомогенный SPA-анализ (сцинтилляционный анализ сближения) с использованием аналитического буфера 50 mM TRIS-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM ЭДТК (pH 7,4). Конечный аналитический объем (250 мкл/лунка) содержал 0,5 нМ [лейцил-3H]ноцицептина в качестве лиганда (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Бостон, штат Массачусетс, США) и либо экспериментальное соединение в серийных разбавлениях, либо 1 мкМ ноцицептина без метки для определения неспецифического связывания. Экспериментальное соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с получением конечной концентрации ДМСО 0,5%, которую также использовали в качестве соответствующего контроля с носителем. Анализ начинали посредством добавления SPA-микрошариков, покрытых агглютинином зародышей пшеницы (GE Healthcare UK Ltd., Бакингемшир, Великобритания), которые предварительно нагружали мембранами рецептора hNOP (PerkinElmer Life Sciences, Inc., Бостон, штат Массачусетс, США). После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре и центрифугирования в течение 20 мин при 500 об/мин измеряли интенсивность сигнала, используя β -счетчик 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Турку, Финляндия). Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀), отражающие 50% вытеснение [³H]ноцицептин-специфического связывания рецептора, рассчитывали анализом нелинейной регрессии, а значения K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, 1973).

Пример	hNOP Ki [нМ]	hMOP Ki [нМ]
SC 1001	33	206
SC 1002	2,1	160
SC 1003	3,7	102
SC 1004	3,6	84
SC 1005	6,3	115,5
SC 1006	2,2	150
SC 1007	29,5	190
SC 1008	5,4	117,5
SC 1009	17	390
SC 1010	9,8	175
SC 1011	9,1	112,5
SC 1012	1,8	47,5
SC 1013	1	220
SC 1014	2,6	175
SC 1015	1,3	140
SC 1016	3,1	76,5
SC 1017	2,6	130
SC 1018	2,8	106,5
SC 1019	4,6	170
SC 1020	2	86
SC 1021	1,6	94
SC 1022	2,1	20,5
SC 1023	13	270
SC 1024	3,7	26,5
SC 1025	22	125
SC 1026	2	67,3
SC 1027	7,6	55
SC 1028	4,8	104
SC 1029	52,3	303,3
SC 1030	3,1	74,5
SC 1031	3,6	43
SC 1032	4,9	69,5
SC 1033	3,9	75,5
SC 1034	2,1	47
SC 1035	1,3	21,5
SC 1036	2,7	39
SC 1037	1,8	45
SC 1038	1,6	41,5
SC 1039	1,3	34,5
SC 1040	1,1	15
SC 1041	1,7	20,5
SC 1042	1,8	57
SC 1043	1,1	21,5
SC 1044	1,7	43
SC 1045	1,6	44,5
SC 1046	2,3	54
SC 1047	2,5	49
SC 1048	1	43,5
SC 1049	2,9	48,5
SC 1050	0,8	40
SC 1051	1,6	36,5
SC 1052	1,6	24,5
SC 1053	2,7	53
SC 1054	2,6	74,5
SC 1055	2,5	29

Пример	hNOP Ki [нМ]	hMOP Ki [нМ]
SC 1056	3,3	10
SC 1057	1,9	11
SC 1058	2,9	78
SC 1059	7,4	45
SC 1060	5,1	40,5
SC 1061	2,2	12,6
SC 1062	2,6	47,5
SC 1063	1,6	22
SC 1064	4,2	33
SC 1065	4,8	26,5
SC 1066	1,9	23
SC 1067	7,5	31,5
SC 1068	68,5	360
SC 1069	1,4	16,5
SC 1070	1	13,5
SC 1071	3,6	38,5
SC 1072	2,8	62
SC 1073	3,5	25
SC 1074	5,9	37
SC 1075	1,5	19,5
SC 1076	0,8	72
SC 1077	1,8	20,5
SC 1078	1,3	23,3
SC 1079	1,7	26,2
SC 1080	6,4	19,5
SC 1081	1,9	64
SC 1082	1	81,5
SC 1083	1,5	44
SC 1084	1,1	59
SC 1085	3,8	71
SC 1086	0,8	16,5
SC 1087	2,4	28,2
SC 1088	2	19,5
SC 1089	1,4	16,5
SC 1090	3	27,5
SC 1091	1,3	15,5
SC 1092	1,8	26,5
SC 1093	4,2	43
SC 1094	2,8	10,4
SC 1095	1,8	12,5
SC 1096	1,6	12
SC 1097	1,6	15
SC 1098	1,5	10
SC 1099	1,5	4,5
SC 1100	1	2,3
SC 1101	3,4	6
SC 1102	2	4,4
SC 1103	0,4	7,2
SC 1104	1,2	23
SC 1105	4	50,5
SC 1106	11	122
SC 1107	1,8	45
SC 1109	2,8	16
SC 1110	9,8	31,5
SC 1111	1,6	30

SC 1112	1,3	30,5
SC 1113	0,8	30
SC 1114	109,5	850
SC 1115	140	145
SC 1117	4,1	37,5
SC 1118	2,4	114,3
SC 1119	6,5	73,5
SC 1120	2,9	125
SC 1121	115	630
SC 1122	124,5	480
SC 1123	2,6	24,8
SC 1124	1,8	33,8
SC 1125	2,2	23
SC 1126	3,5	29,5
SC 1127	2,6	2,7
SC 1128	1,9	72
SC 1129	1,7	37,3
SC 1130	68,5	160
SC 1131	34,5	215
SC 1132	23,5	410
SC 1133	6,4	25,5
SC 1134	26	140
SC 1135	73	370
SC 1136	14	57,5
SC 1137	5,8	99
SC 1138	0,9	23,5
SC 1139	215	515
SC 1140	51,5	150
SC 1141	4,8	165
SC 1142	265	1200
SC 1143	17	200
SC 1144	9,8	73,5
SC 1145	3,4	60,5
SC 1146	2,2	21,2
SC 1147	2,6	34,2
SC 1148	40	18,8
SC 1149	62	102,5
SC 1150	4,9	55,5
SC 1151	1,6	13,5
SC 1152	0,9	13,7
SC 1153	1,6	37
SC 1154	4,5	29
SC 1155	14,1	114,5
SC 1156	155	1215
SC 1157	170	1120
SC 1158	12,5	144,5
SC 1159	22,5	81,5
SC 1160	20	84,5
SC 1161	60	86
SC 1162	15,3	47,5
SC 1163	30,5	119
SC 1164	8,2	16,5
SC 1165	5,7	63,5
SC 1166	17	72,5
SC 1167	18	92

SC 1168	37	125
SC 1169	36,5	370
SC 1171	43	130
SC 1172	27,5	106
SC 1173	38,5	120
SC 1174	12,9	195
SC 1175	28,5	9,6
SC 1176	9	56
SC 1177	39	660
SC 1178	16	390
SC 1179	87,5	180
SC 1180	80	230
SC 1181	125	435
SC 1182	47,5	320
SC 1183	130	185
SC 1184	110	153,3
SC 1185	47	165
SC 1186	95,5	355
SC 1187	43	127,5
SC 1188	9,1	175
SC 1189	70,5	75,5
SC 1190	11,2	123,5
SC 1191	29	150
SC 1192	17	680
SC 1193	9,9	41
SC 1195	4,4	6,2
SC 1196	2,1	64,8
SC 1197	5,4	60
SC 1198	4,9	47
SC 1199	35	230
SC 1201	13,3	123,7
SC 1203	5,2	47,5
SC 1204	2,5	77,2
SC 1205	2,2	37
SC 1206	1,2	61,5
SC 1207	2,9	38
SC 1208	1,8	90
SC 1209	3,2	46
SC 1210	4,4	83,5
SC 1211	2,4	18,7
SC 1212	4,8	37,7
SC 1213	1,8	31,7
SC 1214	1	56,7
SC 1215	3,9	25
SC 1216	1,2	49
SC 1217	2,2	25,7
SC 1218	5,2	59
SC 1219	4,2	73,7
SC 1220	4	51
SC 1221	17	180
SC 1222	2,6	63
SC 1223	2,5	43,5
SC 1224	1,6	15
SC 1225	1,8	49,5
SC 1226	2,6	12,5

SC_1227	4,6	63
SC_1228	665	1740
SC_1229	2,8	22,5
SC_1230	1,5	36,5
SC_1231	2	51,5
SC_1232	1,4	32,5
SC_1233	0,5	26,5
SC_1234	1,8	53,5
SC_1236	3,3	83
SC_1300	13	130
SC_1301	23	44
SC_1302	27	66,5
SC_1303	145	215
SC_1304	280	400
SC_1305	19	105,5
SC_1306	59	45
SC_1308	22	97
SC_1309	12,5	100
SC_1310	8,1	17
SC_1311	11,5	44
SC_1312	295	520
SC_1313	305	1015
SC_1317	1,4	53,5
SC_1318	89	960
SC_1319	4	71
SC_1320	4	51
SC_1321	17	180
SC_1322	6% при 1 мкМ	9% при 1 мкМ
SC_1323	12% при 1 мкМ	7% при 1 мкМ
SC_1324	330	6025
SC_1325	0% при 1 мкМ	5% при 1 мкМ
SC_1326	0% при 1 мкМ	625
SC_1327	11	120
SC_1328	2% при 1 мкМ	6% при 1 мкМ
SC_1329	0% при 1 мкМ	4% при 1 мкМ
SC_1330	465	18% при 1 мкМ
SC_1331	10	38
SC_1332	52	1950
SC_1333	36	300
SC_1334	195	1605
SC_1335	2	24
SC_1336	-	-
SC_1337	23	-
SC_1338	475	14% при 1 мкМ
SC_1339	1110	9% при 1 мкМ

SC_1340	230	14% при 1 мкМ
SC_1341	170	2905
SC_1342	1140	10% при 1 мкМ
SC_1343	12	95
SC_1344	13	145
SC_1345	1	185
SC_1346	2	400
SC_1347	31	615
SC_1348	8	97
SC_1349	1	165
SC_1350	8	510
SC_1351	1	235
SC_1352	1	135
SC_1353	66	80,5
SC_1354	465	210
SC_1355	7	325
SC_1356	11	86
SC_1357	100	15,5
SC_1358	73	51,5
SC_1359	10	260
SC_1360	15	180
SC_1361	13	255
SC_1362	6	240
SC_1363	185	225
SC_1364	230	73,5
SC_1365	160	4,4
SC_1366	1	205
SC_1368	7	360
SC_1369	465	1805
SC_1370	100	11

Протокол [35 S]ГТФ- γ S функциональных анализов NOP/MOP/KOP/DOP.

Препараты клеточных мембран клеток CHO-K1, трансфицированные человеческим рецептором MOP (кат. № RBHOMM) или человеческим рецептором DOP (кат. № RBHODM), и клетки HEK293, трансфицированные человеческим рецептором NOP (кат. № RBHORLM) или человеческим рецептором KOP (кат. № 6110558), доступны в продаже у компании PerkinElmer (Уолтем, штат Массачусетс). Также использовали мембраны из клеток CHO-K1, трансфицированные человеческим рецептором пептида ноцицептин/орфанина FQ (hNOP) (кат. № 93-0264C2, DiscoveRx Corporation, Фримонт, штат Калифорния). [35 S]ГТФ- γ S (кат. № NEG030H; партии №№ 112, 0913, 1113, калиброванные до 46,25 ТБк/ммоль) доступен в продаже у компании PerkinElmer (Уолтем, штат Массачусетс).

Анализы [35 S]ГТФ- γ S проводили, по существу, так, как описано в публикации Gillen et al. (2000). Их проводили как гомогенные анализы сцинтилляционного сближения (SPA) в микротитровальных люминесцентных планшетах, причем каждая лунка содержала 1,5 мг SPA-микрошариков, покрытых агглютинином зародышей пшеницы (WGA). Для испытания агонистической активности экспериментальных соединений на клеточные мембраны из клеток CHO-K1 или HEK293, экспрессирующие рекомбинантный рецептор hNOP, hMOP, hDOP и hKOP, 10 или 5 мкг мембранного белка на один анализ инкубировали с 0,4 нМ [35 S]ГТФ- γ S и серийными концентрациями рецептор-специфических агонистов в буфере, содержащем 20 мМ HEPES pH 7,4, 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭДТК, 1 мМ дитиотреитола, 1,28 мМ NaN₃ и 10 мкМ ГДФ в течение 45 мин при комнатной температуре. Затем микротитровальные планшеты центрифугировали в течение 10 мин при 830 для осаждения SPA-микрошариков. Микротитровальные планшеты закрывали и через 15 мин определяли связанную радиоактивность [имп./мин.] на приборе 1450

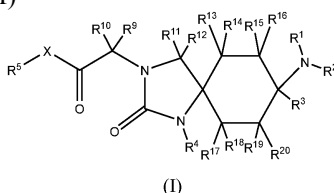
Microbeta Trilux (PerkinElmer, Уолтем, штат Массачусетс).

Нестимулированную базовую активность связывания (UBS_{obs} [имп./мин.]) определяли по 12 нестимулированным инкубатам и брали за 100% базовое связывание. Для определения силы действия и эффективности среднее арифметическое от наблюдаемого общего связывания [^{35}S]ГТФ- γS (TB_{obs} [имп./мин.]) всех инкубатов (в двух экземплярах), стимулированных рецептор-специфическими агонистами (т.е. N/OFQ, SNC80, DAMGO или U69,593), пересчитывали в процент общего связывания (TB_{obs} [%]) относительно базовой активности связывания (т.е. 100% связывания). Силу действия (EC_{50}) соответствующего агониста и его максимально достижимое общее связывание [^{35}S]ГТФ- γS (TB_{calc} [%]) выше его расчетного базового связывания (UBS_{calc} [%]) определяли на основании преобразованных данных (TB_{obs} [%]) анализом нелинейной регрессии с помощью XLfit для каждой отдельной серии концентраций. Затем определяли разность между рассчитанным нестимулированным связыванием [^{35}S]ГТФ- γS (UBS_{calc} [%]) и максимально достижимым общим связыванием [^{35}S]ГТФ- γS (TB_{calc} [%]) для каждого испытанного агониста (т.е. $B1_{calc}$ [%]). Полученную разность ($B1_{calc}$ [%]) как меру максимально достижимого усиления связывания [^{35}S]ГТФ- γS данным агонистом использовали для расчета относительной эффективности экспериментальных соединений по сравнению с максимально достижимым усилением под действием рецептор-специфического полного агониста, например N/OFQ ($B1_{calc-N/OFQ}$ [%]), которое брали за 100% относительную эффективность для рецептора hNOP. Таким же образом определяли процентную эффективность экспериментальных соединений по рецептору hDOP, hMOP или hKOP по сравнению с расчетным максимальным усилением связывания [^{35}S]ГТФ- γS под действием полных агонистов SNC80 ($B1_{calc-SNC80}$ [%]), DAMGO ($B1_{calc-DAMGO}$ [%]) и U69,593 ($B1_{calc-U69,593}$ [%]), которые брали за 100% относительную эффективность по каждому рецептору соответственно.

Изложенное выше описание и примеры приведены лишь для иллюстрации данного изобретения, и они не предназначены для его ограничения. Поскольку специалистами в данной области техники могут быть сделаны модификации описанных вариантов реализации в пределах сущности и общей идеи данного изобретения, то данное изобретение следует толковать в широком смысле, включая все варианты в пределах объема прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



где R^1 и R^2 независимо друг от друга означают

-H;

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

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

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

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(CH_2)_{3-6}-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_2-NR^A-(CH_2)_2-$, где R^A означает -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 означает - 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 необязательно связан через - C_1 - C_6 -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

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

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

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

если X означает NR^6 , то R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} независимо друг от друга означают -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" означает, что один или более атомов водорода заменены заместителем, независимо друг от друга выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, =O, $-OR^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-OC(=O)OR^{21}$, $-OC(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)R^{22}$, $-NR^{21}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)OR^{22}$, $-NR^{23}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}C(=O)R^{22}$, $-NR^{21}C(=O)-OR^{22}$, $-NR^{23}C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}S(=O)_2R^{22}$, $-SR^{21}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2OR^{21}$ и $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$;

где R^{21}, R^{22} и R^{23} независимо друг от друга означают -H;

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

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

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

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

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

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

или его физиологически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} независимо друг от друга означают -H, -F, -OH или $-C_1-C_6$ -алкил.

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

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

5. Соединение по п.1 или 2, где R^1 означает -H или $-CH_3$ и R^2 означает $-CH_2$ -циклоалкил, $-CH_2$ -циклобутил, $-CH_2$ -циклопентил, $-CH_2$ -оксетанил или $-CH_2$ -тетрагидрофуранил.

6. Соединение по п.1 или 2, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, обра-

зуют кольцо и означают $-(CH_2)_{3-6}$.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 означает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

8. Соединение по любому из пп.1-6, где R^3 означает 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный.

9. Соединение по любому из пп.1-6, где R^3 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 означает -H.

11. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

12. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

13. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

14. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

15. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 означает -H.

17. Соединение по любому из пп.1-15, где R^5 означает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

18. Соединение по любому из пп.1-15, где R^5 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

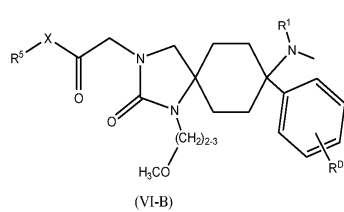
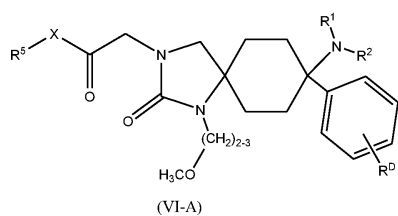
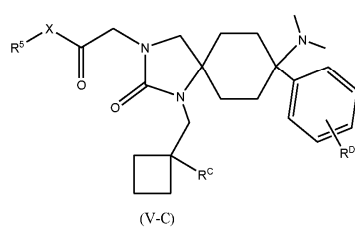
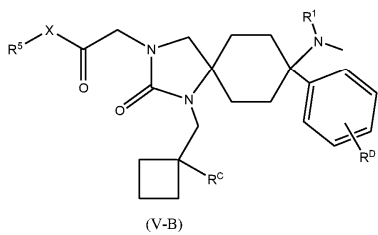
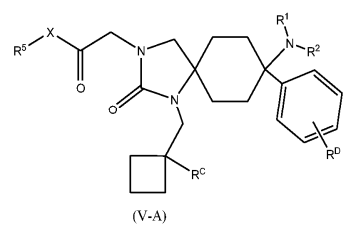
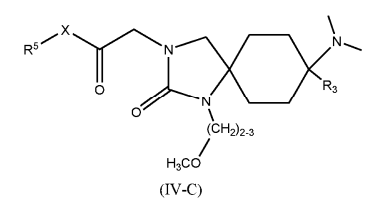
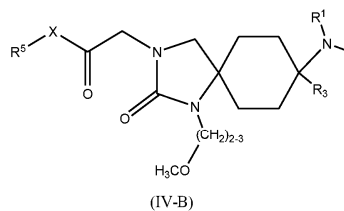
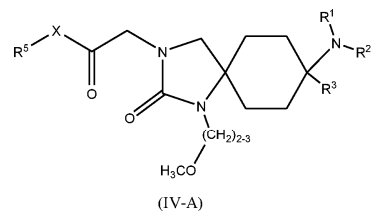
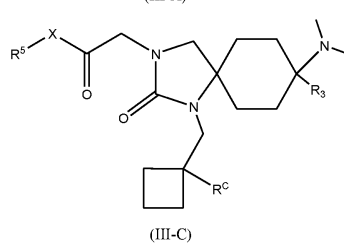
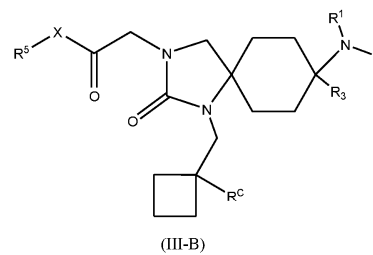
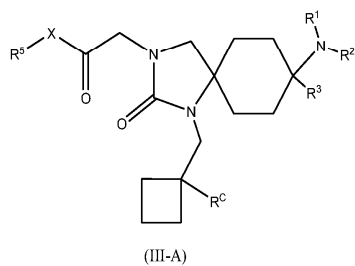
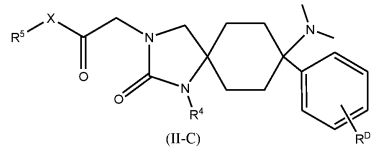
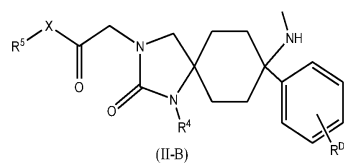
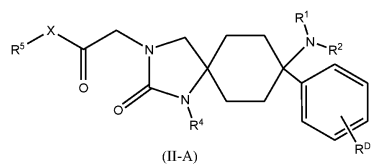
19. Соединение по любому из пп.1-15, где R^5 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

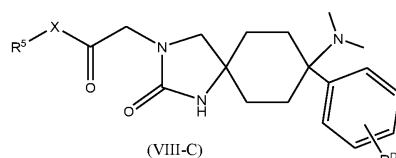
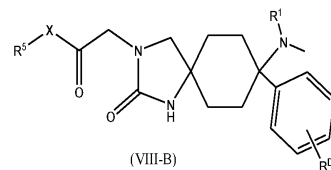
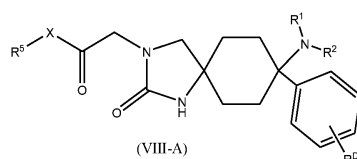
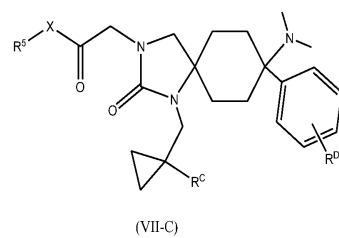
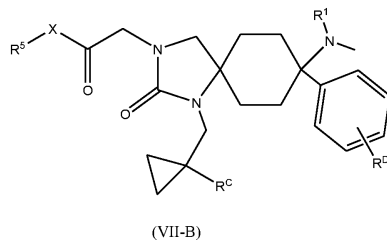
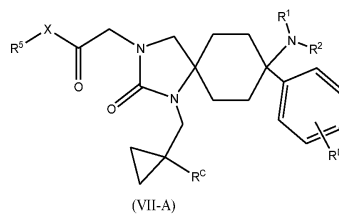
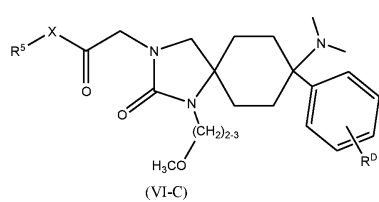
20. Соединение по любому из пп.1-15, где R^5 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X означает NR^6 и R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

22. Соединение по любому из пп.1-20, где X означает NR^6 и R^6 означает -H или $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое имеет структуру в соответствии с любой из общих формул (II-A)-(VIII-C)





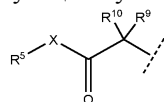
где в каждом случае R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и X являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов;

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

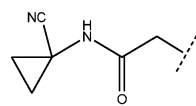
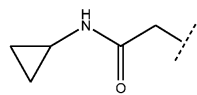
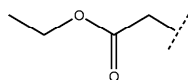
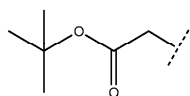
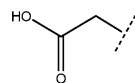
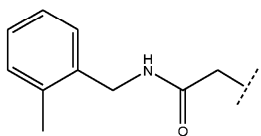
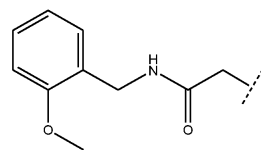
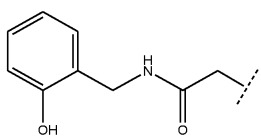
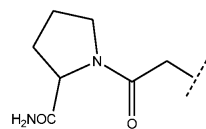
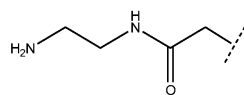
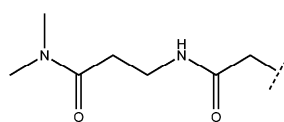
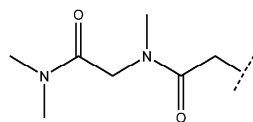
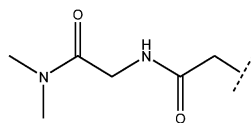
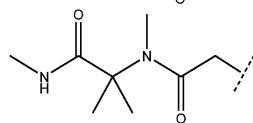
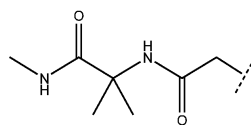
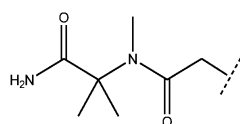
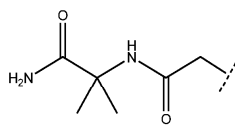
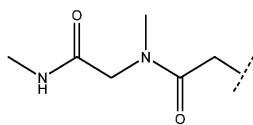
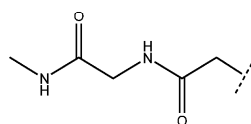
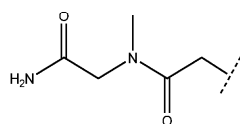
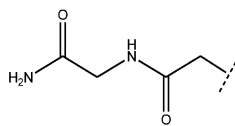
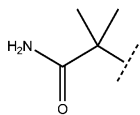
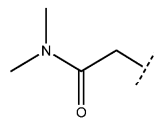
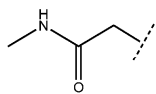
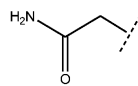
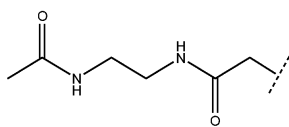
R^D означает -H или -F,

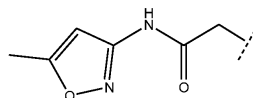
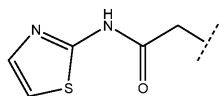
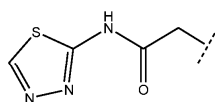
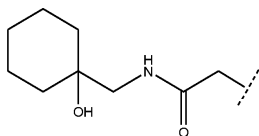
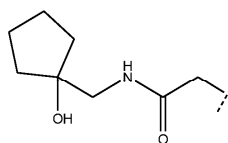
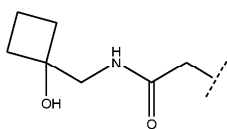
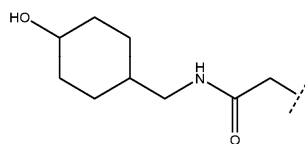
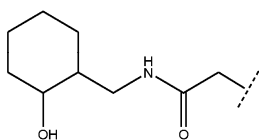
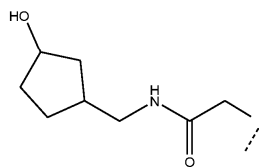
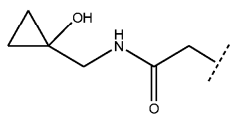
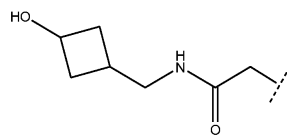
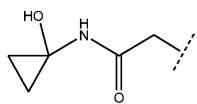
или его физиологически приемлемая соль.

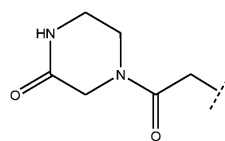
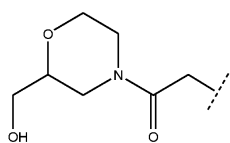
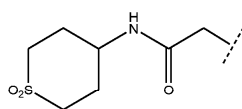
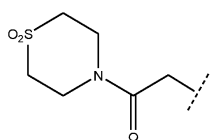
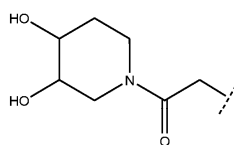
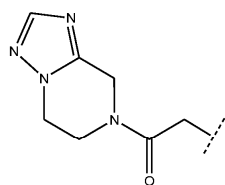
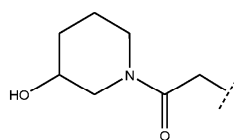
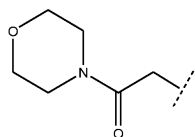
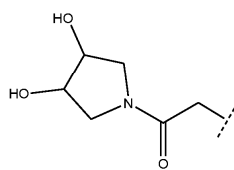
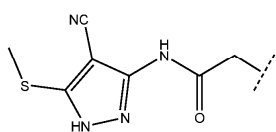
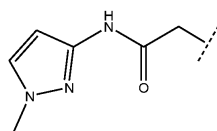
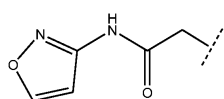
24. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором субструктура

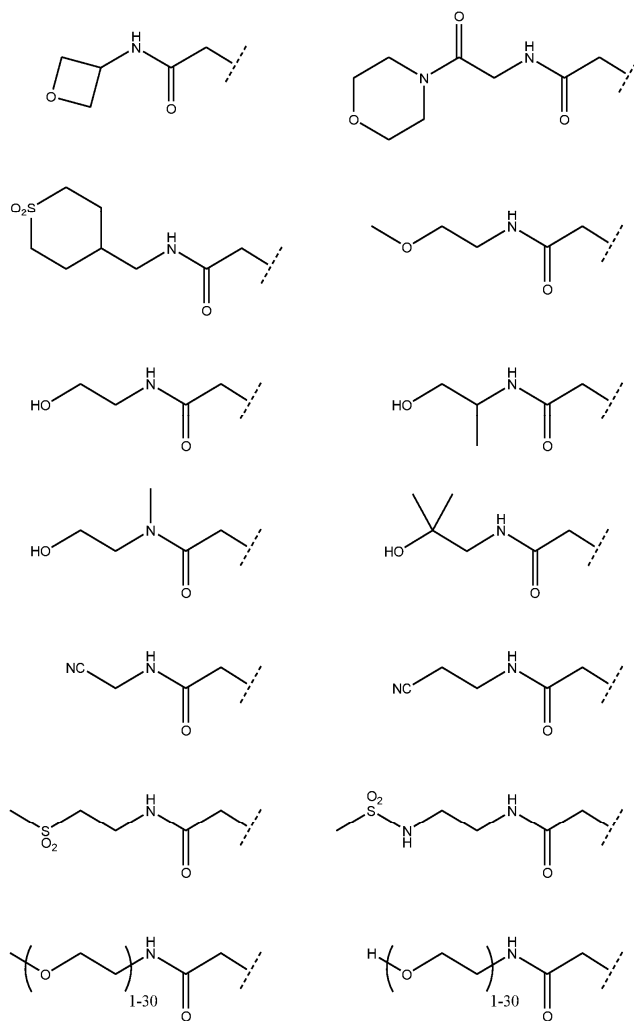


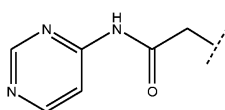
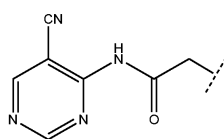
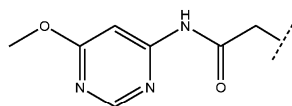
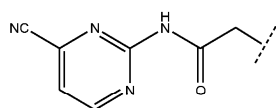
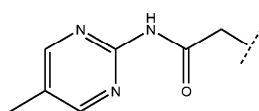
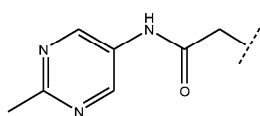
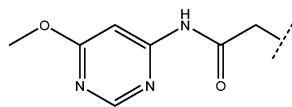
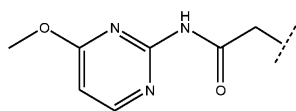
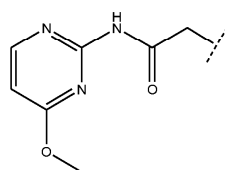
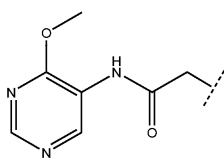
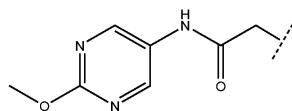
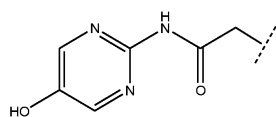
имеет значение, выбранное из группы, состоящей из

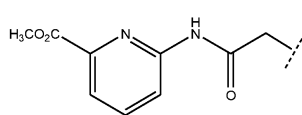
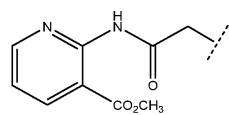
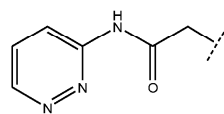
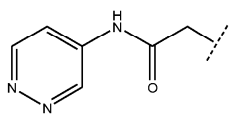
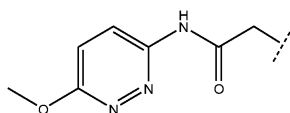
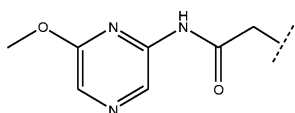
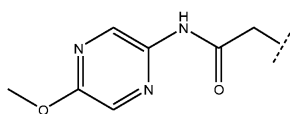
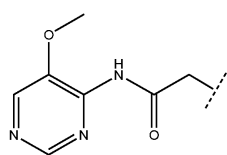
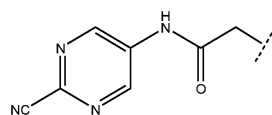
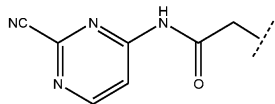
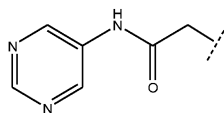
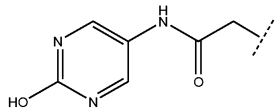
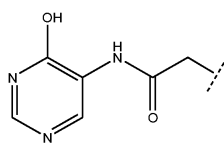
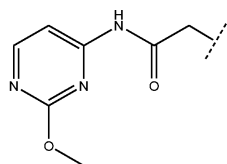


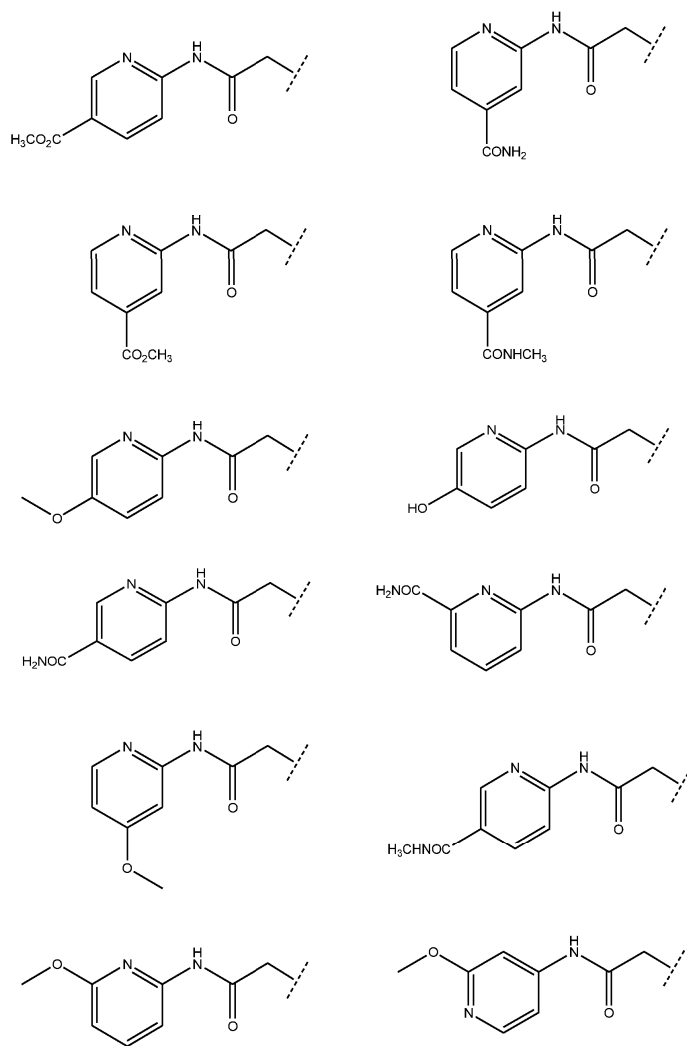


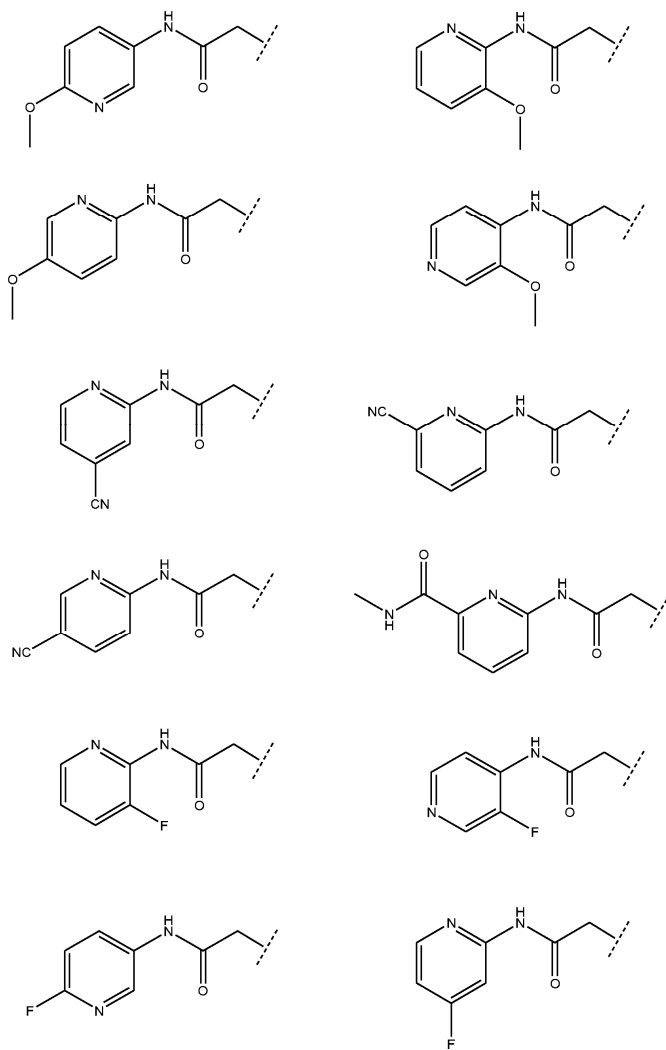


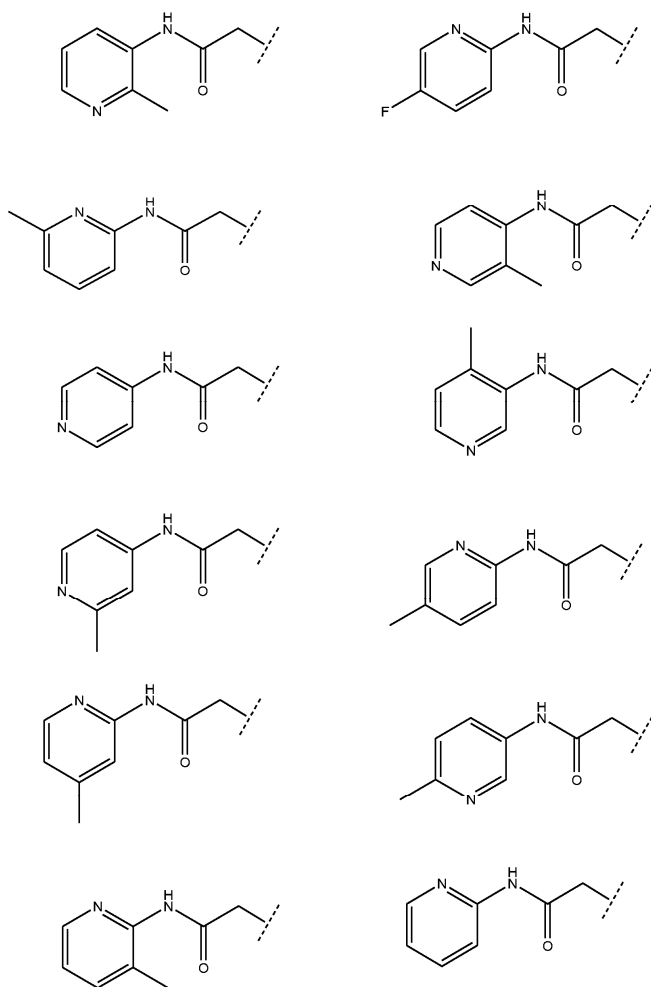


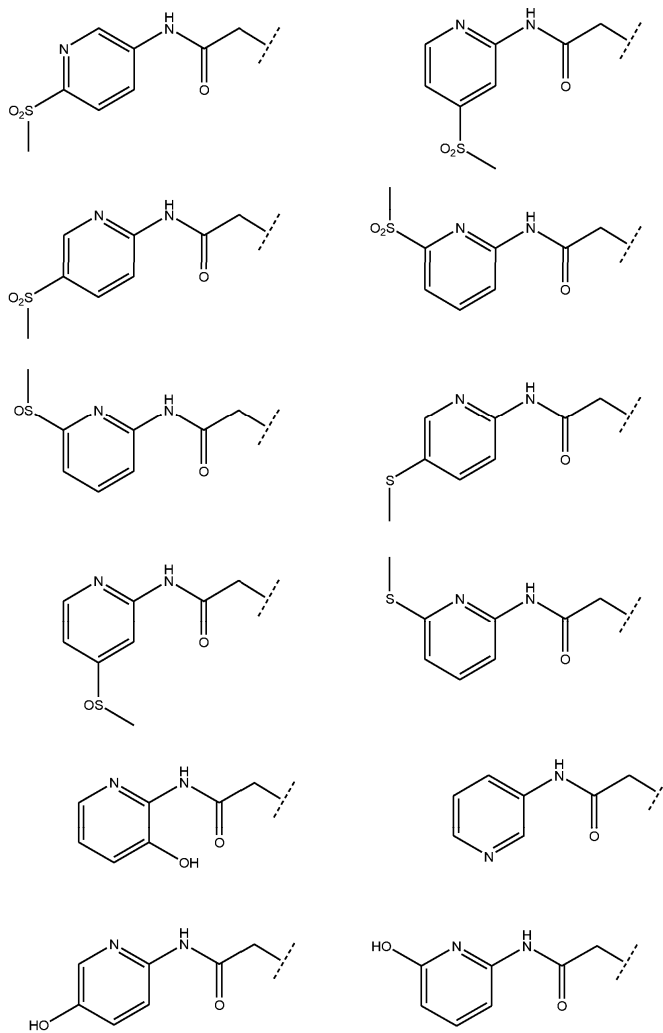


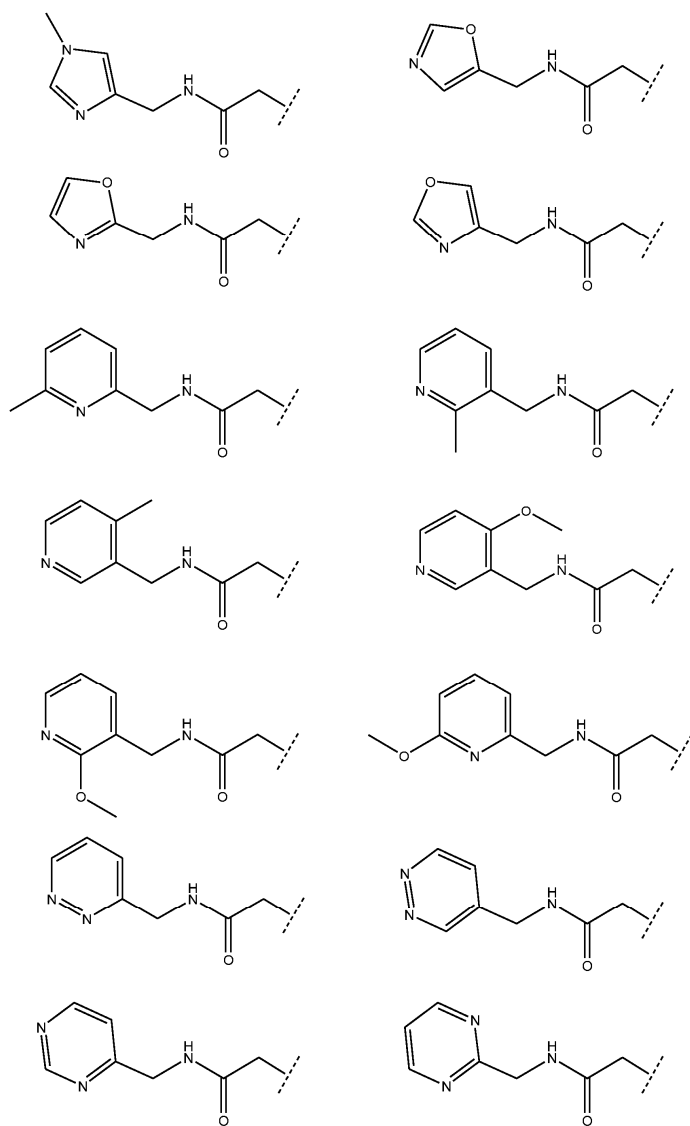


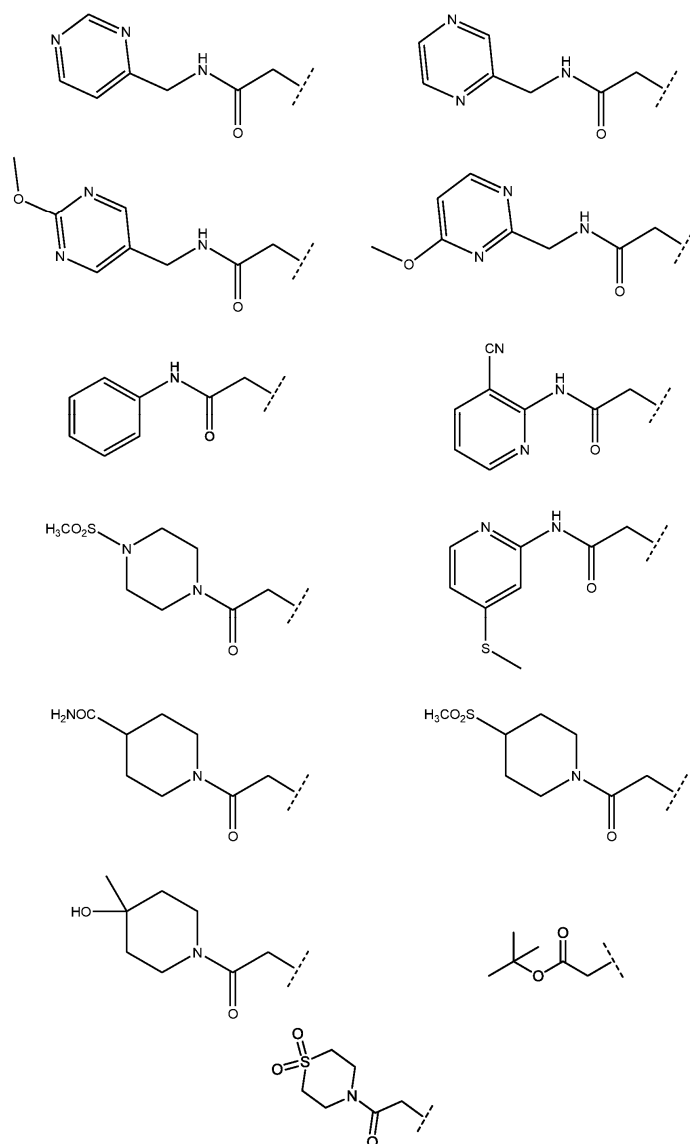












25. Соединение по любому из предшествующих пунктов,

где R^1 означает -H или $-CH_3$;

R^2 означает $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2-C(H)(CH_3)_2$;

R^3 означает -фенил, -тиенил или -пиридирил, в каждом случае незамещенный или монозамещенный группой -F;

R^4 означает

-H;

$-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, =O, $-N(CH_3)_2$ и $-O-CH_3$; или

-циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил, незамещенный или монозамещенный группой -F, -OH, -CN или $-CH_3$, где указанный -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил связан через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

-оксетанил, незамещенный или монозамещенный группой -F, -OH, -CN или $-CH_3$, где указанный -оксетанил связан через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

X означает -O- или $-NR^6-$;

R^5 означает

-H;

$-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-O-CH_3$, $-O-(CH_2-CH_2-O)_{1-10}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-10}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, -OH, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, незамещенного $-C(=O)$ морфолинила, $-NH-C(=O)-CH_3$, $-N(CH_3)_2$ и $NH-S(=O)_2-CH_3$;

-циклопропил, -циклобутил, -циклопентил или -циклогексил, незамещенный или монозамещенный

группой -F, -OH, -CN или -CH₃, где указанный -циклопропил, -циклобутил, цикlopентил или циклогексил необязательно связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

-гетероциклобутил, -гетероциклопентил или -гетероциклогексил, 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, -O-CH₃, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₁₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₁₀-CH₃, -C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, =O, -OH, -SCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, незамещенного -C(=O)-морфолинила, -NH-C(=O)-CH₃, -N(CH₃)₂ и NH-S(=O)₂-CH₃; где указанный -гетероциклобутил, -гетероциклопентил или -гетероциклогексил необязательно связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

-оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридилил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил, -пиримидинил или 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин, 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, -CH₃, -O-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S-CH₃, где указанный -оксазолил, -изоксазолил, -пиразолил, -пиридилил, -пиридазинил, -пиразинил, -тиазолил, -тиадиазолил, -имидазолил, -пиримидинил или 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин необязательно связан через -CH₂-; или

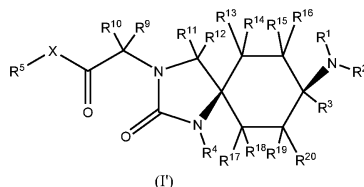
-фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, Br, -I, -CN, -OH, -CH₃, -O-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S-CH₃, где указанный -фенил необязательно связан через -CH₂-;

если X означает NR⁶, то R⁶ означает -H или -CH₃; или

если X означает NR⁶, то R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или (метилсульфонил)пиперазинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из =O, -OH, -CH₂-OH, -C(=O)NH₂ и -S(=O)₂CH₃, где указанный -пирролидинил, -пиперидинил, -пиперазинил, -морфолинил, -тиоморфолинил, -тиопиранил-диоксид или (метилсульфонил)пиперазинил необязательно конденсирован с имидазольным фрагментом, незамещенным; и

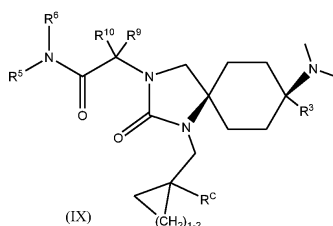
R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ означают -H.

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



где R¹-R⁵, R⁹-R²⁰ и X являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов, или его физиологически приемлемая соль.

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



где R^C означает -H или -OH;

R³ означает -фенил или -3-фторфенил;

R⁵ означает -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH или -CH₂C(=O)NH₂;

R⁶ означает -H или -CH₃; или

R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают -(CH₂)₅-, где указанное кольцо является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -CH₃, -OH, -S(=O)₂CH₃ и -C(=O)NH₂;

R⁹ и R¹⁰ независимо друг от друга означают -H или -CH₃,

или его физиологически приемлемая соль.

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из группы, состоящей из цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]ацетамида;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

цис-2-[[2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(2-метилпропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-3-[2-[(3S,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]-8-метилами-
 но-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]-N-метилацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]-N-пиримидин-4-илацетамида;
 цис-2-[[2-[8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]де-
 кан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;
 цис-2-[[2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]ацетил]амино]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-
 метилацетамида;
 цис-2-[[2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетил]ами-
 но]ацетамида;
 цис-2-[[2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]ацетил]амино]ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]де-
 кан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]де-
 кан-3-ил]-N-(1,1-диоксотиа-4-ил)ацетамида;
 цис-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-
 метилацетамида;
 цис-2-[1-[(1-цианоциклобутил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]-N-метилацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-
 (2-гидроксиэтил)ацетамида;
 цис-2-[[2-[1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]ацетил]амино]ацетамида;
 цис-2-[[2-[1-(циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]аце-
 тил]амино]-N,2-диметилпропионамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-
 гидроксизтил)ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-ме-
 тил-N-(метилкарбамоилметил)ацетамида;
 цис-8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-3-[2-оксо-2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-N-(карбамоилметил)-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи-
 ро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(3-
 гидроксизтил)метил]ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(3-
 гидроксизтил)метил]ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(3-
 гидроксизтил)метил]ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пи-
 ридазин-4-илацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-
 метоксипиридин-2-ил)ацетамида;
 цис-N-(2-цианоэтил)-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-
 3-ил]ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пи-
 римидин-5-илацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пи-
 римидин-4-илацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-
 (6-метоксипиридин-2-ил)ацетамида;

цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-3-илацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-илацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксиэтил)ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксизтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;
 цис-(2S)-1-[2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]пирролидин-2-карбоновой кислоты амида;
 цис-2-[[2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N,N-диметилацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)ацетамида;
 цис-2-[[2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]ацетамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-оксо-2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(1,1-диоксотиаан-4-ил)ацетамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-N-(карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;
 цис-N-(цианометил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида;
 цис-N-(2-ацетиламиноэтил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонилэтил)ацетамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(1,1-диоксотиаан-4-ил)метил]ацетамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-N-(2-цианоэтил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-(2-гидроксизтокси)этил]ацетамида;
 цис-2-[[2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]амино]-N-метилацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-(метансульфонамидо)этил]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(1-гидроксициклопентил)метил]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(4-гидроксициклогексил)метил]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-(2-метоксизтокси)этил]ацетамида;
 цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]ацетамида;

[illegible]

тилацетамида;

цис-2-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида;

транс-2-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида;

цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамида;

цис-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-фенилацетамида;

цис-N-(карбамоилметил)-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;

цис-2-(8-диметиламино-2,4-диоксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-фенилацетамида;

цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида;

цис-2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[2-[2-(2-метоксизтокси)этокси]этил]ацетамида;

цис-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-[2-[2-(2-метоксизтокси)этокси]этил]ацетамида;

цис-N-(карбамоилметил)-N-метил-2-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида;

цис-N-(карбамоилметил)-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-метилацетамида;

цис-N-(карбамоилметил)-2-[8-диметиламино-1-(оксетан-3-илметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;

цис-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-2-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида;

цис-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида;

цис-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;

цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамида;

цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]уксусной кислоты трет-бутилового эфира;

цис-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамида;

цис-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонилэтил)ацетамида;

цис-N-(карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;

цис-1-[2-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]пиперидин-4-карбоновой кислоты амида;

цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[2-(4-метилсульфонилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;

транс-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;

транс-N-(карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;

цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;

транс-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;

транс-8-диметиламино-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамида;

цис-N-(карбамоилметил)-2-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;

цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-[2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетил]пиперидин-4-карбоновой кислоты амида;
 транс-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]ацетамида;
 транс-2-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метилацетамида;
 транс-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[2-(4-метилсульфонилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 транс-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)ацетамида;
 транс-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо[1,4]тиазинан-4-ил)-2-оксоэтил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
 и их физиологически приемлемых солей.

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

30. Лекарственное средство, обладающее активностью опиоидных рецепторов, содержащее (i) соединение по любому из предшествующих пунктов и дополнительно (ii) добавки и/или вспомогательные вещества.

