

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035823**(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.08.17**

**(21)** Номер заявки  
**201800064**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.07.18**

**(51)** Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 471/10** (2006.01)  
**C07D 493/10** (2006.01)  
**C07D 498/10** (2006.01)  
**C07D 515/10** (2006.01)

**(54)** 1,1,1-ТРИФТОР-3-ГИДРОКСИПРОПАН-2-ИЛ КАРБАМАТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И 1,1,1-ТРИФТОР-4-ГИДРОКСИБУТАН-2-ИЛ КАРБАМАТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MAGL

**(31)** 62/199,330; 62/335,290

**(32)** 2015.07.31; 2016.05.12

**(33)** US

**(43)** 2018.09.28

**(86)** PCT/IB2016/054266

**(87)** WO 2017/021805 2017.02.09

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ПФАЙЗЕР ИНК. (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Бек Элизабет Мэри (GB), Бродний Майкл Аарон, Батлер Кристофер Райан, Гилберт Адам Мэтью, Хелал Кристофер Джон, Джонсон Дуглас Скотт, Макалистер Лаура Энн, Монтгомери Джастин Иан, О'нил Стивен Виктор, Роджерс Брюс Нельсон, Верхоист Патрик Роберт, Уэбб Дэмиен (US)**

**(74)** Представитель:  
**Вахнин А.М. (RU)**

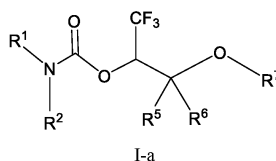
**(56)** PATEL JAYENDRA Z. ET AL.: "Loratadine analogues as MAGL inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 7, 24 February 2015 (2015-02-24), pages 1436-1442, XP029148590, ISSN: 0960-894X, DOI:10.1016/J.BMCL.2015.02.037, the whole document

JAE WON CHANG ET AL.: "Highly Selective Inhibitors of Monoacylglycerol Lipase Bearing a Reactive Group that is Bioisosteric with Endocannabinoid Substrates", CHEMISTRY & BIOLOGY, vol. 19, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 579-588, XP055153225, ISSN: 1074-5521, DOI:10.1016/j.chembiol.2012.03.009, the whole document, Figure 2(A)

WO-A1-2013103973

WO-A1-2008130581

**(57)** Представленное изобретение относится к области фармацевтики, а именно касается новых соединений формулы I-a



и их фармацевтически приемлемых солей; способов их получения; промежуточных соединений, используемых при получении; и композиций, содержащих такие соединения или соли; и их применения для лечения MAGL-опосредованных заболеваний и расстройств.

**B1****035823****035823****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к новым 1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил карбаматным производным и 1,1,1-трифтор-4-гидроксипропан-2-ил карбаматным производным, которые являются ингибиторами моноацилглицерол-липазы (MAGL), их фармацевтическим композициям и их применению для лечения MAGL-опосредованных расстройств, таких как боль, воспалительное заболевание, травматическое повреждение мозга, депрессия, тревога, болезнь Альцгеймера, нарушение обмена веществ, инсульт или рак.

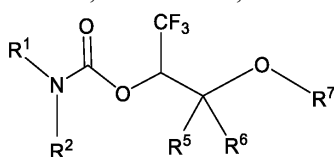
### Уровень техники

MAGL является основным ферментом, отвечающим за разрушение *in vivo* 2-арахидоноилглицерола (2-AG), эндогенного лиганда каннабиноидных рецепторов (например, CB1 и CB2). Patel, J.Z. et al., "Loratadine analogues as MAGL inhibitors," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(7):1436-42; Mechoulam, R. et al., "Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors" Biochem. Pharmacol., 50 (1995), 83-90; Sugiura, T. et al., "2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain," Biochem. Biophys. Res. Commun., 215 (1995), 89-97.

Продолжает существовать потребность в альтернативных ингибиторах MAGL.

### Сущность изобретения

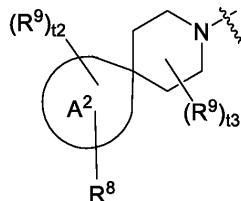
Данное изобретение представляет собой, в частности, новое соединение формулы Ia



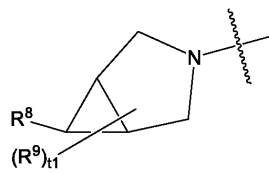
I-a

или его фармацевтически приемлемую соль,

в котором фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы a-26 или a-13:



a-26



a-13

кольцо A<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N;

t<sub>1</sub> представляет собой 0, 1, 2, или 3;

t<sub>2</sub> представляет собой 0, 1, 2, или 3;

t<sub>3</sub> представляет собой 0, 1, 2, или 3;

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой H;

R<sup>7</sup> представляет собой H или R<sup>10</sup>.

R<sup>8</sup> представляет собой -L<sup>1</sup>-R<sup>11</sup>, -L<sup>2</sup>-R<sup>12</sup>, -L<sup>3</sup>-R<sup>13</sup>, -L<sup>4</sup>-R<sup>14</sup>, -C(R<sup>15</sup>)(Cy<sup>1</sup>)(Cy<sup>2</sup>), -C(R<sup>15</sup>)(Cy<sup>1</sup>)[-NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-Cy<sup>2</sup>] или -L<sup>5</sup>-N(-L<sup>6</sup>-Cy<sup>3</sup>)(-L<sup>7</sup>-Cy<sup>4</sup>);

каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой OH, оксо, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный от 1 до 5 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -N(C<sub>1-4</sub>алкила)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, C<sub>1-4</sub>алкокси, необязательно замещенный от 1 до 5 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -N(C<sub>1-4</sub>алкила)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, или C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 5 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -N(C<sub>1-4</sub>алкила)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси;

R<sup>10</sup> представляет собой -P(=O)(OR<sup>81</sup>)(OR<sup>82</sup>);

каждый из L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> и L<sup>4</sup> независимо отсутствует или представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>m</sub>-, -NR<sup>23</sup>-, -O-, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>n</sub>-, -C(=O)-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>n</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>23</sup>-, -C(=O)-NR<sup>23</sup>-, -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п</sub>-NR<sup>23</sup>-, (CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п2</sub>-, -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п1</sub>-O-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п2</sub>-, -C(=O)-NR<sup>23</sup>-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п</sub>- или -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>23</sup>-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п</sub>-;

L<sup>5</sup> отсутствует или представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п</sub>-;

L<sup>6</sup> отсутствует или представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п</sub>-;

L<sup>7</sup> отсутствует или представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>п</sub>- или -S(=O)<sub>2</sub>-;

R<sup>11</sup> представляет собой 5-10-членный гетероарил, представляющий собой моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, содержащую от 5 до 10 образующих кольцо атомов, включая от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S и N, необязательно замещенный одним или более

независимо выбранным  $R^{31}$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, представляющий собой моноциклическую или полициклическую, насыщенную или ненасыщенную неароматическую 4-14-членную кольцевую систему, содержащую один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{32}$ ;

$R^{13}$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{33}$ ;

$R^{14}$  представляет собой  $C_{3-14}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{34}$ ;

$R^{15}$  представляет собой H, OH, галоген,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкил или циклопропил;

каждый из  $R^{21}$  и  $R^{22}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-3}$ алкил;

$R^{23}$  представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил или циклопропил;

каждый из  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  и  $R^{34}$  независимо выбран из группы, включающей галоген,  $-OR^{35}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил, где каждый из  $C_{1-6}$ алкила необязательно замещен одним или более независимо выбранным  $R^{36}$ ;

каждый  $R^{35}$  независимо выбран из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами;

каждый  $R^{36}$  независимо выбран из группы, включающей галоген и  $-OH$ ;

каждый из  $R^{81}$  и  $R^{82}$  независимо выбран из группы, включающей H и  $C_{1-6}$ алкил, где каждый из  $C_{1-6}$ алкила необязательно замещен одним или более заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

каждый  $Cu^1$ ,  $Cu^2$ ,  $Cu^3$  и  $Cu^4$  независимо выбран из группы, включающей  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ ;

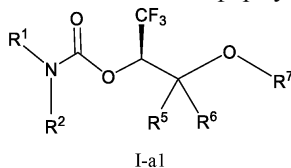
каждый f1 и f2 независимо означает 0, 1 или 2 при условии, что сумма f1 и f2 составляет 1, 2 или 3;

m означает 1, 2 или 3;

n означает 1, 2 или 3;

r означает 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I (или I-1 или I-a) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы I-a1

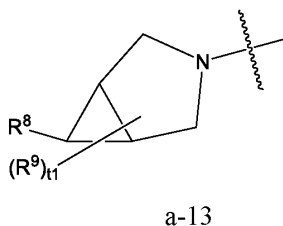


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-14-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $R^8$  и необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^9$  или  $R^{10}$ .

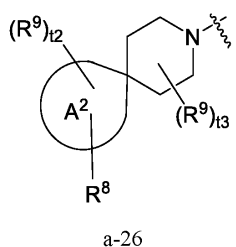
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-14-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $R^8$  и необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^9$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы a-13



где t1 означает 0, 1, 2 или 3;

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы a-26



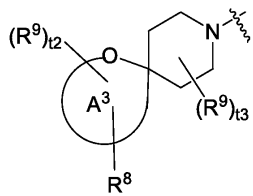
где кольцо  $A^2$  представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

$t_2$  означает 0, 1, 2 или 3;

$t_3$  означает 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления кольцо  $A^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, и при этом по меньшей мере один из образующих кольцо атомов в кольце  $A^2$  представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы a-26 представляет собой фрагмент формулы a-36



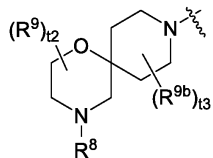
a-36

где кольцо  $A^3$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил (где атом O, приведенный в кольце, непосредственно связан с атомом углерода в главе моста);

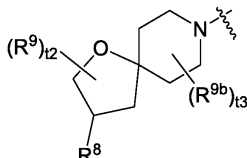
$t_2$  означает 0, 1, 2 или 3;

$t_3$  означает 0, 1, 2 или 3.

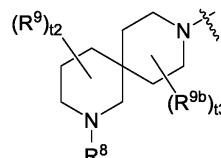
В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы a-26 представляет собой фрагмент формулы a-46-1, a-46-2, a-46-3 или a-46-4, a-46-5, a-46-6 или a-46-7:



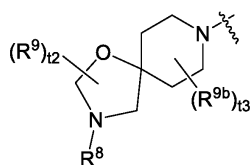
a-46-1



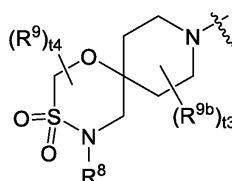
a-46-2



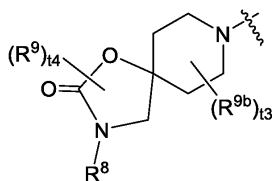
a-46-3



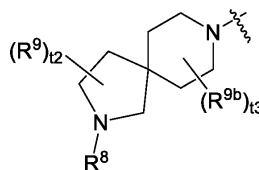
a-46-4



a-46-5



a-46-6



a-46-7

или

где  $t_2$  означает 0, 1, 2 или 3;

$t_3$  означает 0, 1 или 2;

$t_4$  означает 0, 1 или 2;

каждый  $R^{9b}$  независимо представляет собой F, Cl, метил или  $C_1$ -фторалкил.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы a-26 представляет собой фрагмент формулы a-46-1 или a-46-2.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы a-26 представляет собой фрагмент формулы a-46-1.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы a-26 представляет собой фрагмент формулы a-46-2.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы a-26 представляет собой фрагмент формулы a-46-4.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы a-26 представляет собой фрагмент формулы a-46-6.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы a-26 представляет собой фрагмент формулы a-46-7.

В некоторых вариантах осуществления [например, где фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-26, а-36, а-46-1, а-46-2, а-46-3, а-46-4, а-46-5, а-46-6 или а-46-7]  $t_3$  означает 0 или 1. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $t_3$  означает 0.

В некоторых вариантах осуществления [например, где фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-26, а-36, а-46-1, а-46-2, а-46-3, а-46-6 или а-46-7]  $t_3$  означает 0 или 1 и  $t_2$  означает 0 или 1. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $t_3$  означает 0.

В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил (например, метил или этил). В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой H или  $R^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой  $R^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ .

В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{81}$  и  $R^{82}$  независимо выбран из группы, включающей H,  $C_{1-6}$ алкил и  $(C_{3-7}$ циклоалкил)- $C_{1-4}$ алкил-, где каждый из  $C_{1-6}$ алкила и  $(C_{3-7}$ циклоалкил)- $C_{1-4}$ алкил- необязательно замещен одним или более заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей галоген, -CN, -OH, оксо, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_{1-4}$ алкил), -N( $C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый  $R^{81}$  и  $R^{82}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил. Еще в некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый  $R^{81}$  и  $R^{82}$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления:

фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-13, а-46-2 или а-46-7;

$R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$ ,  $-L^2-R^{12}$ ,  $-L^3-R^{13}$  или  $-L^4-R^{14}$ ;

каждый из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  та  $L^4$  независимо отсутствует или представляет собой -O-,  $-S(=O)_2$ -,  $-(CR^{21}R^{22})$ - [например,  $-(CH_2)-$ ],  $-NR^{23}$ -,  $-O-(CR^{21}R^{22})$ -,  $-(CR^{21}R^{22})-O-(CR^{21}R^{22})$ -,  $-(CR^{21}R^{22})-S(=O)_2$ - [например,  $-(CH_2)-S(=O)_2$ ],  $-NR^{23}-S(=O)_2$ - или  $-(CR^{21}R^{22})-NR^{23}-S(=O)_2$ - [например,  $-(CH_2)-NR^{23}-S(=O)_2$ ];

каждый из  $R^{21}$  и  $R^{22}$  независимо представляет собой H, OH, галоген,  $C_{1-3}$ алкил, циклопропилметил или  $C_{1-3}$ галогеналкил;

$R^{23}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{31}$ ;

$R^{12}$  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{31}$ ;

$R^{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{33}$ ; и

$R^{14}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{34}$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-13 и  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-R^{11}$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-13.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-13 и  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-R^{11}$  или  $-R^{13}$ . Еще в дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-R^{11}$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2,  $R^8$  представляет собой  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$ ,  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{12}$ ,  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$  или  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{14}$  и  $R^{23}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^{23}$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2;  $R^8$  представляет собой  $-NR^{23}-C(=O)-R^{11}$ ,  $-NR^{23}-C(=O)-R^{12}$ ,  $-NR^{23}-C(=O)-R^{13}$  или  $-NR^{23}-C(=O)-R^{14}$  и  $R^{23}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^{23}$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2 и  $R^8$  представляет собой  $-R^{11}$ ,  $-R^{12}$ ,  $-R^{13}$  или  $-R^{14}$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-R^{11}$  или  $-R^{13}$ . В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2 и  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ . В

некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$  или  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$ . Еще в некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^{23}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил (например, метил). В еще некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^{23}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2 и  $R^8$  представляет собой  $-O-R^{11}$  или  $-O-R^{13}$ . В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2 и  $R^8$  представляет собой  $-L^4-R^{14}$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-R^{14}$ .

В некоторых вариантах осуществления:

фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-36, а-46-1, а-46-3, а-46-4, а-46-5 или а-46-6;

$R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$ ,  $-L^2-R^{12}$ ,  $-L^3-R^{13}$  или  $-L^4-R^{14}$  (например,  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$ ,  $-L^2-R^{12}$  или  $-L^3-R^{13}$ );

каждый из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  и  $L^4$  независимо отсутствует или представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})-$  [например,  $-(CH_2)-$ ],  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2-NR^{23}-$ ,  $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})-$ ,  $-S(=O)_2-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})-$  или  $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})_2-$ ;

каждый из  $R^{21}$  и  $R^{22}$  независимо представляет собой H, OH, галоген,  $C_{1-3}$ алкил, циклопропилметил или  $C_{1-3}$ галогеналкил (например, H,  $C_{1-3}$ алкил или циклопропил);

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{31}$ ;

$R^{12}$  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{31}$ ;

$R^{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{33}$ ; и

$R^{14}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{34}$ . Еще в некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^{23}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-1, а-46-3, а-46-4 или а-46-6 и  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-1. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$ ,  $-L^2-R^{12}$ ,  $-L^3-R^{13}$  или  $-L^4-R^{14}$ ; каждый из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  и  $L^4$  представляет собой  $-S(=O)_2-$  или  $-C(=O)-$ . Еще в некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  и  $L^4$  представляет собой  $-S(=O)_2-$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-1 и  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $L^1$  и  $L^3$  независимо отсутствует или представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})-$  или  $-S(=O)_2-$ . Еще в некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $L^1$  и  $L^3$  независимо представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})-$  или  $-S(=O)_2-$ . В еще некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $L^1$  и  $L^3$  представляет собой  $-S(=O)_2-$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-1;  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  и  $L^1$  отсутствует или представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})-$  или  $-S(=O)_2-$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $L^1$  отсутствует или представляет собой  $-S(=O)_2-$ . Еще в некоторых дополнительных вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-S(=O)_2-$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-1;  $R^8$  представляет собой  $-L^3-R^{13}$  и  $L^3$  отсутствует или представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})-$  или  $-S(=O)_2-$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $L^3$  отсутствует или представляет собой  $-S(=O)_2-$ . Еще в некоторых дополнительных вариантах осуществления  $L^3$  представляет собой  $-S(=O)_2-$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-1;  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$  и каждый из  $L^1$  и  $L^3$  представляет собой  $-C(=O)-$  или  $-S(=O)_2-$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $L^1$  и  $L^3$  представляет собой  $-S(=O)_2-$ . Еще в дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-S(=O)_2-R^{13}$ ,  $R^{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{33}$ . В еще дополнительных вариантах осуществления каждый  $R^{33}$  независимо выбран из группы, включающей галоген (например, F или Cl),  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси и  $C_{1-6}$ галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-N(R^1)(R^2)$  представляет собой фрагмент формулы а-46-2 и  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $L^1$  и  $L^3$  независимо отсутствует или представляет собой  $-O-$ ,  $-NR^{23}-$ ,  $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})-$  [например,  $R^8$  представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})-S(=O)_2-R^{11}$  или  $-(CR^{21}R^{22})-S(=O)_2-R^{13}$ ],



каждый  $R^{36}$  независимо выбран из группы, включающей галоген и -ОН. В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $R^{31}$  и  $R^{33}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ гидроксилалкил и  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-R^{11}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент " $-N(R^1)(R^2)$ " представляет собой фрагмент формулы a-46-1, где  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ ;

каждый из  $L^1$  и  $L^3$  независимо отсутствует или представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})$ - или  $-S(=O)_2$ - [например, каждый из  $L^1$  и  $L^3$  представляет собой  $-S(=O)_2$ -];

каждый из  $R^{21}$  и  $R^{22}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил или циклопропил;

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил;

$R^7$  представляет собой H или  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$  [например,  $-P(=O)(OH)(OH)$ ];

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{31}$ ;

$R^{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{33}$ ;

каждый из  $R^{31}$  и  $R^{33}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, где каждый из  $C_{1-6}$ алкила необязательно замещен одним или более независимо выбранным  $R^{36}$ ;

каждый  $R^{36}$  независимо выбран из группы, включающей галоген и -ОН. В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $R^{31}$  и  $R^{33}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ гидроксилалкил, и  $C_{1-6}$ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент " $-N(R^1)(R^2)$ " представляет собой фрагмент формулы a-46-1, где  $R^8$  представляет собой  $-L_1-R^{11}$ ;

$L^1$  независимо отсутствует или представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})$ - или  $-S(=O)_2$ - [например, отсутствует или  $-S(=O)_2$ ];

каждый из  $R^{21}$  и  $R^{22}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил или циклопропил;

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил;

$R^7$  представляет собой H или  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$  [например,  $-P(=O)(OH)(OH)$ ];

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{31}$ ;

каждый из  $R^{31}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген, OH,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкенил,  $C_{1-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, 5-10-членный гетероарил,  $(C_{3-10}$ циклоалкил)- $C_{1-4}$ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$ алкил-,  $(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкил- и (5-10-членный гетероарил)- $C_{1-4}$ алкил-, где каждый из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкенила,  $C_{1-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила, 5-10-членного гетероарила,  $(C_{3-10}$ циклоалкил)- $C_{1-4}$ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$ алкил-,  $(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкил- и (5-10-членный гетероарил)- $C_{1-4}$ алкил- необязательно замещен одним или более независимо выбранным  $R^{36}$ ;

каждый  $R^{36}$  независимо выбран из группы, включающей галоген и -ОН. В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $R^{31}$  и  $R^{33}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ гидроксилалкил, и  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-S(=O)_2$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент " $-N(R^1)(R^2)$ " представляет собой фрагмент формулы a-46-1, где  $R^8$  представляет собой  $-L^3-R^{13}$ ;

$L^3$  отсутствует или представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})$ - или  $-S(=O)_2$ - [например,  $L^3$  представляет собой  $-S(=O)_2$ ];

каждый из  $R^{21}$  и  $R^{22}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил или циклопропил;

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил;

$R^7$  представляет собой H или  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$  [например,  $-P(=O)(OH)(OH)$ ];

$R^{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{33}$ ;

каждый  $R^{33}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген, OH,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкенил,  $C_{1-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, 5-10-членный гетероарил,  $(C_{3-10}$ циклоалкил)- $C_{1-4}$ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$ алкил-,  $(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкил- и (5-10-членный гетероарил)- $C_{1-4}$ алкил-, где каждый из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкенила,  $C_{1-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,



5-10-членного гетероарила, (C<sub>3-10</sub>циклоалкил)-C<sub>1-4</sub>алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub>алкил-, (C<sub>6-10</sub>арил)-C<sub>1-4</sub>алкил- и (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub>алкил- необязательно замещен одним или более независимо выбранным R<sup>36</sup>;

каждый R<sup>36</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген и -ОН. В некоторых дополнительных вариантах осуществления R<sup>13</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый независимо выбран из галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, -CN, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и C<sub>3-4</sub> циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы а-46-1, где R<sup>8</sup> представляет собой -L<sup>3</sup>-R<sup>13</sup>.

L<sup>3</sup> представляет собой -S(=O)<sub>2</sub>-;

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой H или метил;

R<sup>7</sup> представляет собой H или -P(=O)(OR<sup>81</sup>)(OR<sup>82</sup>) [например, -P(=O)(OH)(OH)];

R<sup>13</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>33</sup>;

каждый R<sup>33</sup> независимо выбран из группы, содержащей галоген, OH, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>гидроксилалкил, и C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления R<sup>13</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый независимо выбран из галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, -CN, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы а-46-2, где R<sup>8</sup> представляет собой -L<sup>1</sup>-R<sup>11</sup> или -L<sup>3</sup>-R<sup>13</sup>;

каждый из L<sup>1</sup> и L<sup>3</sup> независимо отсутствует или представляет собой -O-, -NR<sup>23</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)- [например, R<sup>8</sup> представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> или -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>] или -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>23</sup>- [например, R<sup>8</sup> представляет собой -NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> или -NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>];

каждый из R<sup>21</sup> и R<sup>22</sup> независимо представляет собой H, OH, галоген, C<sub>1-3</sub>алкил, циклопропилметил или C<sub>1-3</sub>галогеналкил (например, H, C<sub>1-3</sub>алкил или циклопропил);

R<sup>23</sup> представляет собой H или C<sub>1-4</sub>алкил (например, метил);

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой H или метил;

R<sup>7</sup> представляет собой H или -P(=O)(OR<sup>81</sup>)(OR<sup>82</sup>) [например, -P(=O)(OH)(OH)];

R<sup>11</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>31</sup>;

R<sup>13</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>33</sup>;

каждый из R<sup>31</sup> и R<sup>33</sup> независимо выбран из группы, содержащей галоген, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, где каждый из C<sub>1-6</sub>алкила необязательно замещен одним или более независимо выбранным R<sup>36</sup>;

каждый R<sup>36</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген и -ОН. В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из R<sup>31</sup> и R<sup>33</sup> независимо выбран из группы, содержащей галоген, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>гидроксилалкил и C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы а-46-2, где R<sup>8</sup> представляет собой -L<sup>1</sup>-R<sup>11</sup> или -L<sup>3</sup>-R<sup>13</sup>;

каждый из L<sup>1</sup> и L<sup>3</sup> представляет собой -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>23</sup>- [например, R<sup>8</sup> представляет собой -NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> или -NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>];

R<sup>23</sup> представляет собой H или C<sub>1-4</sub>алкил (например, метил);

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой H или метил;

R<sup>7</sup> представляет собой H или -P(=O)(OR<sup>81</sup>)(OR<sup>82</sup>) [например, -P(=O)(OH)(OH)];

R<sup>11</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>31</sup>;

R<sup>13</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>33</sup>;

каждый из R<sup>31</sup> и R<sup>33</sup> независимо выбран из группы, содержащей галоген, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, где каждый из C<sub>1-6</sub>алкила необязательно замещен одним или более независимо выбранным R<sup>36</sup>;

каждый R<sup>36</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген и -ОН. В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из R<sup>31</sup> и R<sup>33</sup> независимо выбран из группы, содержащей галоген, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>гидроксилалкил и C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент " $-N(R^1)(R^2)$ " представляет собой фрагмент формулы a-46-2, где  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ ;

каждый из  $L^1$  и  $L^3$  представляет собой -O- или  $-NR^{23}$ ;

$R^{23}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил (например, метил);

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил;

$R^7$  представляет собой H или  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$  [например,  $-P(=O)(OH)(OH)$ ];

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{31}$ ;

$R^{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{33}$ ;

каждый из  $R^{31}$  и  $R^{33}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, необязательно замещен одним или более независимо выбранным  $R^{36}$ ;

каждый  $R^{36}$  независимо выбран из группы, включающей галоген и -ОН. В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из  $R^{31}$  и  $R^{33}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ гидроксилалкил и  $C_{1-6}$ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент " $-N(R^1)(R^2)$ " представляет собой фрагмент формулы a-46-2;

$R^8$  представляет собой  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$ ,  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{12}$ ,  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$ ,  $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{14}$ ,  $-NR^{23}-C(=O)-R^{11}$ ,  $-NR^{23}-C(=O)-R^{12}$ ,  $-NR^{23}-C(=O)-R^{13}$  или  $-NR^{23}-C(=O)-R^{14}$ ;

$R^{23}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил (например, метил);

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H, метил или  $C_1$ -фторалкил (например, H или метил);

$R^7$  представляет собой H или  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$  [например,  $-P(=O)(OH)(OH)$ ].

В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^{23}$  представляет собой метил и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент " $-N(R^1)(R^2)$ " представляет собой фрагмент формулы a-46-2;

$R^8$  представляет собой  $-R^{11}$ ,  $-R^{12}$ ,  $-R^{13}$  или  $-R^{14}$  (например,  $R^8$  представляет собой  $-R^{11}$  или  $-R^{13}$ );

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H, метил или  $C_1$ -фторалкил (например, H или метил);

$R^7$  представляет собой H или  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$  [например,  $-P(=O)(OH)(OH)$ ].

В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^{23}$  представляет собой  $-R^{14}$  и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемая соль:

фрагмент " $-N(R^1)(R^2)$ " представляет собой фрагмент формулы a-46-7;

$R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$ ,  $-L^2-R^{12}$ ,  $-L^3-R^{13}$  или  $-L^4-R^{14}$ ;

каждый из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  и  $L^4$  представляет собой  $-C(=O)-$  или  $-S(=O)_2-$  [например,  $-C(=O)-$ ];

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H, метил или  $C_1$ -фторалкил (например, H или метил);

$R^7$  представляет собой H или  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$  [например,  $-P(=O)(OH)(OH)$ ]. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ ; каждый из  $L^1$  и  $L^3$  представляет собой  $-C(=O)-$  и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-a (включая формулу I-a1) или его фармацевтически приемлемой соли:

фрагмент " $-N(R^1)(R^2)$ " представляет собой фрагмент формулы a-46-4 или a-46-6, где  $R^8$  представляет собой  $-L^1-R^{11}$  или  $-L^3-R^{13}$ ;

каждый из  $L^1$  и  $L^3$  независимо представляет собой  $-(CR^{21}R^{22})-$  или  $-S(=O)_2-$ ;

каждый из  $R^{21}$  и  $R^{22}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил или циклопропил;

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или метил;

$R^7$  представляет собой H или  $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$  [например,  $-P(=O)(OH)(OH)$ ];

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{31}$ ;

$R^{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным  $R^{33}$ ;

каждый из  $R^{31}$  и  $R^{33}$  независимо выбран из группы, содержащей галоген,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, где каждый из  $C_{1-6}$ алкила необязательно

замещен одним или более независимо выбранным R<sup>36</sup>;

каждый R<sup>36</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген и -ОН. В некоторых дополнительных вариантах осуществления каждый из R<sup>31</sup> и R<sup>33</sup> независимо выбран из группы, содержащей галоген, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>гидроксилалкил и C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предусматривает соединение, выбранное из примеров 1-150 (например, примеров 1-91) в разделе "Примеры", или его фармацевтически приемлемую соль (или его исходящее соединение, где иллюстративным соединением является, например, соль), приведенные в данном описании ниже.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предусматривает соединение, выбранное из группы, включающей:

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 6-[1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1*α*,5*α*,6*α*)-6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1*α*,5*α*,6*α*)-6-[1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-аза Spiro[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-аза Spiro[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-аза Spiro[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(4-фторбензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-3-гидрокси-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

3,3,3-трифтор-2-[(3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-аза Spiro[4.5]дец-8-

ил} карбонил)окси]пропил дигидрогенфосфат;

3,3,3-трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил} карбонил)окси]пропил дигидрогенфосфат;

3,3,3-трифтор-2-[(4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил} карбонил)окси]пропил дигидрогенфосфат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-этинилфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(4-фторбензил)-2-оксо-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

3,3,3-трифтор-2-[(4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил} карбонил)окси]пропил дигидрогенфосфат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(циклопропилметил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(циклопентилкарбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{метил[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{метил[(2-метилпропил)сульфонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат; и  
1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(циклопропилацетил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат,

или его фармацевтически приемлемую соль;

или фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, включающей:

3,3,3-трифтор-2-[(3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил} карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевую соль;

3,3,3-трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил} карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевую соль;

3,3,3-трифтор-2-[(4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил} карбонил)окси]пропил фосфат, соль (бис)-L-лизина;

3,3,3-трифтор-2-[(4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил} карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевую соль; и

3,3,3-трифтор-2-[(4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил} карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевую соль.

Данное изобретение включает какую-либо подгруппу какого-либо варианта осуществления, описанного в данном документе.

Данное изобретение включает комбинации двух или более вариантов осуществления, описанных в данном документе выше, или какую-либо их подгруппу.

Данное изобретение дополнительно предусматривает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль (включая все варианты осуществления и комбинации двух или более вариантов осуществления, описанных в данном документе, или какую-либо их подкомбинацию) для применения в лечении MAGL-опосредованного заболевания или расстройства, описанных в данном документе.

Данное изобретение дополнительно предусматривает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (включая все варианты осуществления и комбинации двух или более вариантов осуществления, описанных в данном документе, или какую-либо их подкомбинацию) для лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства, описанных в данном документе.

Данное изобретение дополнительно предусматривает способ лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства у пациента (например, млекопитающего, такого как человек), в котором пациенту вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (включая все варианты осуществления и комбинации двух или более вариантов осуществления, описанных в данном документе, или какую-либо их подкомбинацию).

Данное изобретение дополнительно предусматривает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (включая все варианты осуществления и комбинации двух или более вариантов осуществления, описанных в данном документе, или какую-либо их подкомбинацию) для получения лекарственного средства для лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства, описанных в данном документе.

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по данному изобретению (или его метаболит) является ингибитором MAGL. Таким образом, данное изобретение дополнительно предусматривает способ ингибирования MAGL (т.е. активности MAGL или *in vitro*, или *in vivo*), в котором вводят в контакт (включая инкубирование) MAGL с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью (как, например, выбранной из примеров 1-91, приведенных в данной заявке), описанных в данном документе.

Количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, используемой в каком-либо из способов (или применении) по данному изобретению является эффективным в ингибировании MAGL.

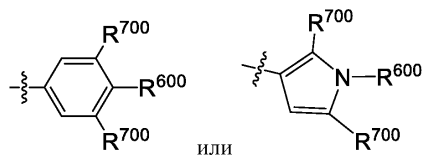
MAGL-опосредованные заболевания или расстройства включают, например, нарушение обмена веществ (например, ожирение); заболевание почек (например, острую воспалительную почечную недостаточность и диабетическую нефропатию); рвоту или позывы на рвоту (например, вызванную химиотерапией рвоту) тошноту (например, рефрактерную тошноту или вызванную химиотерапией тошноту); расстройство пищевого поведения (например, анорексию или булимию); невропатию (например, диабетическую невропатию, пеллагрическую невропатию, алкогольную невропатию, невропатию бери-бери); алиментарную мелалгию; нейродегенеративное нарушение [рассеянный склероз (MS), болезнь Паркинсона (PD), болезнь Хантингтона, деменцию, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), эпилепсию, лобно-височную деменцию, нарушение сна, болезнь Крейтцфельдта-Якоба (CJD) или прионное]; сердечно-сосудистое заболевание (например, гипертензию, дислипидемию, атеросклероз, сердечную аритмию или сердечную ишемию); остеопороз; остеоартрит; шизофрению; депрессию; биполярное расстройство; тремор; дискинезию; дистонию; спастичность; синдром Туретта; апноэ во сне; потерю слуха; заболевания глаз (например, глаукому, глазную гипертензию, макулярную дегенерацию или заболевание, возникшее вследствие повышенного внутриглазного давления); кахексию; инсомнию; менингит; сонную болезнь; прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию; заболевание де Виво; отек мозга; церебральный паралич; абстинентный синдром [абстинентный алкогольный синдром, синдром отмены антидепрессантов, синдром отмены нейролептиков, синдром отмены бензодиазепинов, синдром отмены марихуаны, синдром абстиненции новорожденных, синдром отмены никотина или синдром отмены опиоидов]; травматическое повреждение мозга; нетравматическое повреждение мозга; повреждение спинного мозга; эпилептические припадки; влияние эксайтотоксина; ишемию [инсульт, ишемию или реперфузию печени, ишемию или реперфузию ЦНС]; фиброз печени, перенасыщение железом, цирроз печени; заболевание легких [астму, аллергии, ХОБЛ, хронический бронхит, эмфизему, муковисцидоз, воспаление легких, туберкулез, отек легких, рак легких, синдром острой дыхательной недостаточности, интерстициальное заболевание легких (ILD), саркоидоз, идиопатический фиброз легких, эмболию легких, плевральный выпот или мезотелиому]; расстройство печени [острую печеночную недостаточность, синдром Алажиля, гепатит, увеличенную печень, синдром Жильбера, печеночные кисты, гемангиому печени, жировую болезнь печени, стеатогепатит, первичный склерозирующий холангит, фасциолез, первичный билиарный цирроз, синдром Бада-Киари, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова или наследственный амилоидоз, связанный с транстиретином], инсульт [например, ишемический инсульт; геморрагический инсульт]; субарахноидальное кровоизлияние; внутримозговое кровоизлияние; вазоспазм; синдром истощения при инфекции ВИЧ; ишемическое заболевание почек; заболевание, свя-

занное с ненормальным ростом клеток или пролиферацией клеток [например, доброкачественную опухоль или рак, как, например, доброкачественную опухоль кожи, опухоль головного мозга, папиллому, опухоль предстательной железы, опухоль головного мозга (глиобластома, медуллоэпителиому, медуллобластома, нейробластома, астроцитому, астробластома, эпендимому, олигодендроглиому, опухоль сосудистого сплетения, невробластома, эпифизарную опухоль, эпендимобластома, злокачественную менингиому, саркоматоз, меланому, невриному), меланому, метастатическую опухоль, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, глиобластома (GBM), рак желудочно-кишечного тракта, лейкоз или гемобластоз]; аутоиммунное заболевание [например, псориаз, эритематозная волчанка, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, болезнь Бехчета, гемолитическую анемию, отторжение трансплантата]; воспалительное заболевание [например, аппендицит, бурсит, колит, цистит, дерматит, флебит, ринит, тендонит, тонзиллит, васкулит, обыкновенные угри, хронический простатит, гломерулонефрит, гиперчувствительность, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание органов малого таза, саркоидоз, ВИЧ-ассоциированный энцефалит, бешенство, абсцесс головного мозга, нейровоспаление, воспаление в центральной нервной системе (ЦНС)]; расстройство иммунной системы (например, отторжение трансплантата или глютенную болезнь); посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD); острое стрессовое расстройство; паническое расстройство; тревогу, вызванную употреблением химических веществ; обсессивно-компульсивное расстройство (OCD); агорафобию; специфическую фобию; социофобию; тревожное расстройство; расстройство дефицита внимания (ADD); расстройство дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD); синдром Аспергера; боль [например, острая боль; хроническая боль; воспалительная боль; висцеральная боль; послеоперационная боль; мигрень; боль в пояснице; боль в суставах; боль в животе; боль в груди; болевой синдром после мастэктомии; менструальная боль; боль при эндометриозе; боль в результате физической травмы; головная боль; синусная головная боль; тензионная головная боль при арахноидите, боль при вирусе герпеса, боль при диабете; боль, обусловленная расстройством, выбранная из: остеоартрита, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилита, подагры, родоразрешения, заболевания опорно-двигательного аппарата, заболевания кожи, одонтоалгии, пирезиса, ожога, солнечного ожога, укуса змеи, укуса ядовитой змеи, укуса паука, укуса насекомых, неврогенного мочевого пузыря, интерстициального цистита, инфекции мочевыводящих путей (UTI), ринита, контактного дерматита/гиперчувствительности, зуда, экземы, фарингита, воспаления слизистой оболочки полости рта, энтерита, синдрома раздраженного кишечника (IBS), холецистита и панкреатита; невропатическая боль (например, невропатическая боль в нижней части спины, комплексный регионарный болевой синдром, постневралгия тройничного нерва, каузалгию, токсическую невропатию, рефлекторную симпатичную дистрофию, диабетическую невропатию, хроническую невропатию от химиотерапевтического средства или невралгию седалищного нерва)]; демиелинизирующее заболевание [например, рассеянный склероз (MS), болезнь Девика, невропатии ЦНС, центральный pontinный миелолиз, спинную сухотку, лейкоэнцефалопатию, лейкодистрофию, синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, хроническую невропатию, ассоциированную с анти-миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG), болезнь Шарко-Мари-Тута, периферическую невропатию, миелопатию, оптическую невропатию, прогрессирующую воспалительную невропатию, неврит зрительного нерва, поперечный миелит]; и когнитивное нарушение [например, когнитивное нарушение, ассоциированное с синдромом Дауна; когнитивное нарушение, ассоциированное с болезнью Альцгеймера; когнитивное нарушение, ассоциированное с болезнью Паркинсона; умеренное когнитивное нарушение (MCI), деменцию, когнитивное нарушение после химиотерапии (PCCI), послеоперационную когнитивную дисфункцию (POCD)].

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, относится к тому количеству соединения (включая его фармацевтически приемлемую соль), которое вводят и которое в определенной степени снимает один или более симптомов расстройства, которое лечат. Что касается лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства (например, болезни Альцгеймера, воспаления или боли), то терапевтически эффективное количество относится к тому количеству, которое имеет эффект облегчения в некоторой степени (или, например, устранения) одного или более симптомов, связанных с MAGL-опосредованным заболеванием или расстройством (например, психотического симптома болезни Альцгеймера).

Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано иное, означает реверсию, облегчение, ингибирование прогресса или предупреждение расстройства или состояния, к которому применяется такой термин, или одного или более симптомов такого заболевания или состояния. Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано иное, означает акт лечения, как "лечение" определено в данном документе. Термин "лечение" также включает вспомогательное и неосновное лечение субъекта.

Как используется в данном документе, термин "смежный" при описании относительных положений двух групп заместителей в кольцевой структуре относится к двум группам заместителей, которые соответственно присоединены к двум образующим кольцо атомам того же кольца, где два образующих кольцо атома связаны непосредственно через химическую связь. Например, в каждой из следующих структур:



какая-либо из двух групп  $R^{700}$  является смежной группой с  $R^{600}$ .

Как используется в данном документе, термин "n-членный", где n означает целое число, как правило, описывает количество образующих кольцо атомов во фрагменте, где количество образующих кольцо атомов составляет n. Например, пиридин является примером 6-членного гетероарильного кольца, а тиофен является примером 5-членной гетероарильной группы.

В разных местах в данном описании заместители соединений по изобретению раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предусмотрено, что изобретение включает каждую и какую-либо отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C<sub>1-6</sub>алкил" специально предназначен для включения C<sub>1</sub>-алкила (метила), C<sub>2</sub>-алкила (этила), C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>5</sub>-алкила и C<sub>6</sub>-алкила. В качестве другого примера термин "5-10-членная гетероарильная группа" специально предназначен для включения какой-либо 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членной гетероарильной группы.

Как используется в данном описании, термин "алкил" определен как включающий насыщенные алифатические углеводороды, включая прямые цепи и разветвленные цепи. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Например, термин "C<sub>1-6</sub>алкил", а также алкильные фрагменты иных групп, упомянутые в данном документе (например, C<sub>1-6</sub>алкокси), относится к линейным или разветвленным радикалам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил). В качестве еще одного примера термин "C<sub>1-4</sub>алкил" относится к линейным или разветвленным алифатическим углеводородным цепям, содержащим от 1 до 4 атомов углерода; термин "C<sub>1-3</sub>алкил" относится к линейным или разветвленным алифатическим углеводородным цепям, содержащим от 1 до 3 атомов углерода; термин "C<sub>1-2</sub>алкил" относится к метилу и/или этилу; и термин "C<sub>1</sub> алкил" относится к метилу. Алкильная группа необязательно может быть замещена одним или более (например, от 1 до 5) приемлемыми заместителями.

Как используется в данном документе, термин "алкенил" означает алифатические углеводороды, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, включая прямые цепи и разветвленные цепи, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода, от 3 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода. Например, как используется в данном документе, термин "C<sub>2-6</sub>алкенил" означает ненасыщенные радикалы с прямой или разветвленной цепью (содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь) с 2-6 атомами углерода, включая, но не ограничиваясь указанным, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (алил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и т.п. Алкенильная группа необязательно может быть замещена одним или более (например, от 1 до 5) приемлемыми заместителями. Когда соединения формулы I содержат алкенильную группу, то алкенильная группа может существовать в виде чистой E формы, чистой Z формы или какой-либо их смеси.

Как используется в данном документе, термин "алкинил" относится к алифатическим углеводородам, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, включая прямые цепи и разветвленные цепи, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В некоторых вариантах осуществления алкинильные группы имеют от 2 до 20, от 2 до 10, от 2 до 6 или от 3 до 6 атомов углерода. Например, как используется в данном документе, термин "C<sub>2-6</sub>алкинил" относится к алкинильным радикалам с линейной или разветвленной углеводородной цепью, как определено выше, содержащие от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильная группа необязательно может быть замещена одним или несколькими (например, от 1 до 5) приемлемыми заместителями.

Как используется в данном документе, термин "циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным, неароматическим, моноциклическим или полициклическим (например, бициклическим) углеводородным кольцам (например, моноциклам, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, или бицикло, включая спиро, конденсированные или мостиковые системы (такие как бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.2.1]октанил или бицикло[5.2.0]нонанил, декагидронафталинил и т.п.). Циклоалкильная группа содержит от 3 до 15 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно может содержать одну, две или более некумулятивные неароматические двойные или тройные связи и/или от одной до трех оксогрупп. В некоторых вариантах осуществления бициклоалкильная группа содержит от 6 до 14 атомов углерода. Например, термин "C<sub>3-14</sub>циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным, неароматическим, моноциклическим или полициклическим (таким как бициклические) углеводородным кольцам, содержащим от 3 до 14 образующих кольцо атомов углерода (например, циклопропил, циклобутил, цик-

лопентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил или циклодеканил); и термин "C<sub>3-7</sub>-циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным, неароматическим, моноциклическим или полициклическим (таким как бициклические) углеводородным кольцам, содержащим от 3 до 7 образующих кольцо атомов углерода (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил или бицикло[1.1.1]пентан-2-ил). В качестве другого примера, термин "C<sub>3-6</sub>-циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным, неароматическим, моноциклическим или полициклическим (таким как бициклические) углеводородным кольцам, содержащим от 3 до 6 образующих кольцо атомов углерода. В качестве еще одного примера, термин "C<sub>3-4</sub> циклоалкил" относится к циклопропилу или циклобутилу. Также в определение циклоалкила включены фрагменты, имеющие одно или более ароматических колец (в том числе арил и гетероарил), конденсированных с циклоалкильным кольцом, например бензо или тиенильные производные циклопентана, циклопентена, циклогексана и подобные (например, 2,3-дигидро-1H-инден-1-ил или 1H-инден-2(3H)-он-1-ил). Циклоалкильная группа необязательно может быть замещена одним или более (например, от 1 до 5) приемлемыми заместителями.

Как используется в данном документе, термин "арил" относится к полностью углеродным моноциклическим или конденсированным кольцевым полициклическим ароматическим группам, имеющим конъюгированную пи-электронную систему. Арильная группа содержит 6 или 10 атомов углерода в кольце(ах). В большинстве случаев арильная группа содержит 6 атомов углерода в кольце. Например, как используется в данном документе, термин "C<sub>6-10</sub>арил" означает ароматические радикалы, содержащие от 6 до 10 атомов углерода, такие как фенил или нафтил. Арильная группа необязательно может быть замещена одним или более (например, 1-5) приемлемыми заместителями.

Как используется в данном документе, термин "гетероарил" относится к моноциклическим или конденсированным кольцевым полициклическим ароматическим гетероциклическим группам с одним или несколькими гетероатомными кольцевыми членами (образующие кольцо атомы), каждый из которых независимо выбран из O, S и N, по меньшей мере в одном кольце. Гетероарильная группа содержит от 5 до 14 образующих кольцо атомов, включающих от 1 до 13 атомов углерода и от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 10 образующих кольцо, включая от одного до четырех гетероатомов. Гетероарильная группа также может содержать от одной до трех оксо или тионо (т.е. =S) групп. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 8 образующих кольцо атомов, включая один, два или три гетероатома. Например, термин "5-членный гетероарил" относится к моноциклической гетероарильной группе, как определено выше, с 5 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце, термин "6-членный гетероарил" означает моноциклическую гетероарильную группу, как определено выше, с 6 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце; и термин "5-или 6-членный гетероарил" относится к моноциклической гетероарильной группе, как определено выше, с 5 или 6 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце. В качестве иного примера термин "5- или 10-членный гетероарил" относится к моноциклической или бициклической гетероарильной группе, как определено выше, с 5, 6, 7, 8, 9 или 10 образующими кольцо атомами в моноциклическом или бициклическом гетероарильном кольце. Гетероарильная группа необязательно может быть замещена одним или более (например, от 1 до 5) приемлемыми заместителями. Примеры моноциклических гетероариллов включают моноциклические гетероарилы, содержащие 5 образующих кольцо атомов, включая от одного до трех гетероатомов, или моноциклические гетероарилы, содержащие 6 образующих кольцо атомов, включая один, два или три гетероатома азота. Примеры конденсированных бициклических гетероариллов включают двух- конденсированные 5- и/или 6-членные моноциклические кольца, включая от одного до четырех гетероатомов.

Примеры гетероарильных групп включают пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, тиенил, фурил, имидазолил, пирролил, оксазолил (например, 1,3-оксазолил, 1,2-оксазолил), тиазолил (например, 1,2-тиазолил, 1,3-тиазолил), пиазолил (например, пиазол-1-ил, пиазол-3-ил, пиазол-4-ил), тетразолил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил), оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,3,4-тиадиазолил), хинолил, изохинолил, бензотиенил, бензофурил, индолил, 1H-имидазо[4,5-с]пиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, 1H-пирроло[3,2-с]пиридинил, имидазо[1,2-а]пиазинил, имидазо[2,1-с][1,2,4]триазинил, имидазо[1,5-а]пиазинил, имидазо[1,2-а]пиримидинил, 1H-индазолил, 9H-пуридил, имидазо[1,2-а]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазинил, изоксазоло[5,4-с]пиридазинил, изоксазоло[3,4-с]пиридазинил, пиридон, пиримидон, пиазиносон, пиримидинон, 1H-имидазол-2(3H)-он, 1H-пиррол-2,5-дион, 3-оксо-2H-пиридазинил, 1H-2-оксопиримидинил, 1H-2-оксо-пиридинил, 2,4(1H,3H)-диоксопиримидинил, 1H-2-оксо-пиазинил и т.п. Гетероарильная группа необязательно может быть замещена одним или более (например, от 1 до 5) приемлемыми заместителями.

Как используется в данном документе, термин "гетероциклоалкил" относится к моноциклическим или полициклическим [включая два или более кольца, конденсированных вместе, включая спиро, конденсированные или мостиковые системы, например бициклическую кольцевую систему], насыщенным или ненасыщенным, неароматическим 4-15-членным кольцевым системам (например, 4-14-членной кольцевой системы, 4-12-членной кольцевой системы, 5-10-членной кольцевой системы, 4-7-членной



кольцевой системы, 4-6-членной кольцевой системы или 5-6-членной кольцевой системы), содержащим от 1 до 14 образующих кольцо атомов углерода и от 1 до 10 образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N (и необязательно P или B, если присутствует). Гетероцикло-алкильная группа также может необязательно содержать одну или более оксо (т.е. =O) или тионо (т.е. =S) группы. Например, термин "4-12-членный гетероциклоалкил" относится к моноциклической или полициклической, насыщенной или ненасыщенной неароматической 4-12-членной кольцевой системе, содержащей один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; и термин "4-10-членный гетероциклоалкил" относится к моноциклической или полициклической, насыщенной или ненасыщенной неароматической 4-10-членной кольцевой системе, содержащей один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N. В качестве иного примера, термин "4-6-членный гетероциклоалкил" относится к моноциклической или полициклической, насыщенной или ненасыщенной неароматической 4-6-членной кольцевой системе, содержащей один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; и термин "5-6-членный гетероциклоалкил" относится к моноциклической или полициклической, насыщенной или ненасыщенной неароматической 5-6-членной кольцевой системе, содержащей один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N. Кроме того, в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, имеющие одно или более ароматическое кольцо (включая арил и гетероарил), конденсированное с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например, пиридинил, пиримидинил, тиофенил, пиазолил, фталимидил, нафталимидил и бензопроизводные неароматических гетероциклоалкильных колец. Гетероциклоалкильная группа необязательно может быть замещена одним или более (например, от 1 до 5) приемлемыми заместителями.

Как используется в данном документе, термин "галоген" определен как включающий фтор, хлор, бром или йод.

Как используется в данном документе, термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, содержащей один или более галогеновых заместителей (до пергалогеналкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом галогена). Например, термин " $C_{1-6}$ галогеналкил" относится к  $C_{1-6}$ алкильной группе, содержащей один или более галогеновых заместителей (до пергалогеналкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом галогена). В качестве иного примера термин " $C_{1-4}$ галогеналкил" относится к  $C_{1-4}$ алкильной группе, содержащей один или более галогеновых заместителей (до пергалогеналкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом галогена); термин " $C_{1-3}$ галогеналкил" относится к  $C_{1-3}$ алкильной группе, содержащей один или более галогеновых заместителей (до пергалогеналкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом галогена); и термин " $C_{1-2}$ галогеналкил" относится к  $C_{1-2}$ алкильной группе (т.е. метила или этила), содержащей один или более галогеновых заместителей (до пергалогеналкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом галогена). В качестве еще одного примера термин " $C_1$ -галогеналкил" относится к метильной группе, содержащей один, два или три галогеновых заместителя. Примеры галогеналкильных групп включают  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH_2Cl$  и подобные.

Как используется в данном документе, термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -O-алкильной группе. Например, термин " $C_{1-6}$ алкокси" или " $C_{1-6}$ алкилокси" относится к группе -O-( $C_{1-6}$ алкил); и термин " $C_{1-4}$ алкокси" или " $C_{1-4}$ алкилокси" относится к группе -O-( $C_{1-4}$ алкил). В качестве иного примера термин " $C_{1-2}$ алкокси" или " $C_{1-2}$ алкилокси" относится к группе -O-( $C_{1-2}$ алкил). Примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и подобные. Алкокси или алкилокси группа необязательно может быть замещена одним или более (например, от 1 до 5) приемлемыми заместителями.

Как используется в данном документе, термин "галогеналкокси" относится к -O-галогеналкильной группе. Например, термин " $C_{1-6}$ галогеналкокси" относится к группе -O-( $C_{1-6}$ галогеналкил). В качестве иного примера термин " $C_{1-4}$ галогеналкокси" относится к группе -O-( $C_{1-4}$ галогеналкил); и термин " $C_{1-2}$ галогеналкокси" относится к группе -O-( $C_{1-2}$ галогеналкил). В качестве еще одного примера термин " $C_1$ -галогеналкокси" относится к метоксигруппе, содержащей один, два или три галогеновых заместителя. Примером галогеналкокси является -OCF<sub>3</sub> или -OCHF<sub>2</sub>.

Как используется в данном документе, термин "фторалкил" относится к алкильной группе, содержащей один или более фторных заместителей (до перфторалкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на фтор). Например, термин " $C_{1-2}$ фторалкил" относится к  $C_{1-2}$ алкильной группе, содержащей один или более фторных заместителей (до перфторалкила, т.е. когда каждый атом водорода  $C_{1-2}$ алкильной группы заменен на фтор). В качестве иного примера термин " $C_1$ -фторалкил" относится к  $C_1$ -алкильной группе (например, метила), содержащего 1, 2 или 3 фторных заместителей). Примеры фторалкильных групп включают  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  и подобные.

Как используется в данном документе, термин "фторалкокси" относится к -O-фторалкильной группе. Например, термин " $C_{1-2}$ фторалкокси" относится к -O- $C_{1-2}$ фторалкильной группе. В качестве иного примера термин " $C_1$ -фторалкокси" относится к метоксигруппе, содержащей один, два или три фторных заместителя. Примером  $C_1$ -фторалкокси является -OCF<sub>3</sub> или -OCHF<sub>2</sub>.

Как используется в данном документе, термин "гидроксилалкил" или "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, содержащей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей ОН. Термин "C<sub>1-6</sub>гидроксилалкил" или "C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил" относится к C<sub>1-6</sub>алкила группе, содержащей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей ОН. Термин "C<sub>1-4</sub>гидроксилалкил" или "C<sub>1-4</sub>гидроксиалкил" относится к C<sub>1-4</sub>алкильной группе, содержащей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей ОН; термин "C<sub>1-3</sub>гидроксилалкил" или "C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил" означает C<sub>1-3</sub>алкильную группу, содержащую один или несколько (например, 1, 2 или 3) заместителей ОН; и термин "C<sub>1-2</sub>гидроксилалкил" или "C<sub>1-2</sub>гидроксиалкил" относится к C<sub>1-2</sub>алкильной группе, содержащей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей ОН. Примером гидроксилалкила является -CH<sub>2</sub>ОН или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН.

Как используется в данном документе, термин "цианоалкил" относится к алкильной группе, содержащей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей -CN. Термин "C<sub>1-6</sub>цианоалкил" относится к C<sub>1-6</sub>алкильной группе, содержащей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей -CN. Например, C<sub>1</sub>-цианоалкил представляет собой C<sub>1</sub>-алкил (т.е. метил), содержащий один или несколько (например, один) заместителей -CN. Примером цианоалкила является -CH<sub>2</sub>CN или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN.

Как используется в данном документе, термин "оксо" относится к =O. Когда оксо замещен на атоме углерода, они вместе образуют карбонильный фрагмент [-C(=O)-]. Когда оксо замещен на атоме серы, они вместе образуют сульфинильный фрагмент [-S(=O)-]; когда две оксо группы замещены на атоме серы, они вместе образуют сульфонильный фрагмент [-S(=O)<sub>2</sub>-].

Как используется в данном документе, термин "тионо" относится к =S. Когда тионо замещен на атоме углерода, они вместе образуют фрагмент [-C(=S)-].

Как используется в данном документе, термин "необязательно замещенный" означает, что замещение является необязательным и поэтому включает как незамещенные, так и замещенные атомы и фрагменты. "Замещенный" атом или фрагмент указывает на то, что какой-либо водород на обозначенном атоме или фрагменте может быть заменен на заместитель из указанной группы заместителей (до такой степени, что каждый атом водорода на обозначенном атоме или фрагменте заменен на заместитель из указанной группы заместителей) при условии, что нормальная валентность обозначенного атома или фрагмента не превышает, так что замещение предоставляет стабильное соединение. Например, если метильная группа (т.е. CH<sub>3</sub>) является необязательно замещенной, то до трех атомов водорода на атоме углерода можно заменить на группы заместителей.

Как используется в данном документе, термин "необязательно замещенный C<sub>1-4</sub>алкил" относится к C<sub>1-4</sub>алкилу, необязательно замещенному одним или несколькими (например, от 1 до 5) заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей -ОН, галоген, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси.

Как используется в данном документе, термин "необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкил" относится к C<sub>3-6</sub>циклоалкилу, необязательно замещенному одним или более (например, от 1 до 5) заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей -ОН, галоген, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>гидроксилалкил, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси.

Как используется в данном документе, термин "необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>1-2</sub>алкил-" относится к C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>1-2</sub>алкил-, необязательно замещенному одним или несколькими (например, от 1 до 5) заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей -ОН, галоген, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>гидроксилалкил, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси.

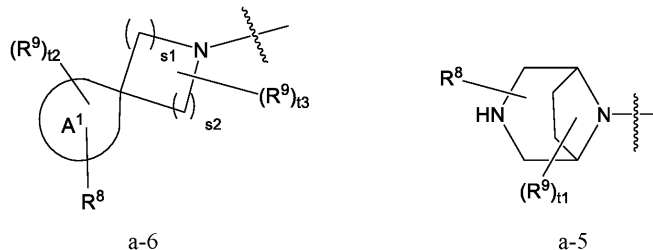
Как используется в данном документе, термин "необязательно замещенный C<sub>1-4</sub>алкокси" означает C<sub>1-4</sub>алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими (например, от 1 до 5) заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей -ОН, галоген, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси.

Как используется в данном документе, если не указано иное, точка присоединения заместителя может быть из любого приемлемого положения заместителя. Например, пиперидинил может быть пиперидин-1-илом (присоединенный через атом N пиперидинила), пиперидин-2-илом (присоединенный через атом С во 2-м положении пиперидинила), пиперидин-3-илом (присоединенный через атом С в 3-м положении пиперидинила) или пиперидин-4-илом (присоединенный через атом С в 4-м положении пиперидинила). В качестве иного примера пиридинил (или пиридил) может быть 2-пиридином (или пиридин-2-илом), 3-пиридином (или пиридин-3-илом) или 4-пиридином (или пиридин-4-илом).

Как используется в данном документе, точка присоединения заместителя может быть указана для обозначения позиции, где заместитель присоединен к другому фрагменту. Например, "-C<sub>1-2</sub>алкил-(C<sub>3-4</sub>циклоалкил)" означает, что точка присоединения находится на "C<sub>1-2</sub>алкильной" части "-C<sub>1-2</sub>алкил-(C<sub>3-4</sub>циклоалкил)". В качестве иного примера "(C<sub>3-4</sub>циклоалкил)-C<sub>1-2</sub>алкил-" также означает, что точка присоединения находится на "C<sub>1-2</sub>алкильной" части "(C<sub>3-4</sub>циклоалкил)-C<sub>1-2</sub>алкил-".

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть присоединен к любому из образующих кольцо атомов в этом кольце, способных к замещению (т.е. связанные с одним или более атомами водорода), если не указано иное или иное не следует из контекста. Например, как показано ниже в структуре формулы а-6, R<sup>8</sup> может быть

связан с любым из кольцевых атомов кольца A1, но не кольца, содержащего атом N, как показано в формуле a-6. В качестве иного примера, как показано ниже в формуле a-5 (когда t1 означает 1), группа R<sup>9</sup> может быть связана с любым кольцевым атомом углерода или атомом N (из группы NH), поскольку поперечная связь происходит через оба кольца бициклической структуры; с другой стороны, R<sup>8</sup> может быть связан только с атомом N- (фрагмента NH-) и с двумя атомами углерода, которые непосредственно связаны с атомом N (фрагмента NH). R<sup>8</sup> не может быть связан ни с одним атомом углерода фрагмента "CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>" (атомы H не показаны) пирролидинового кольца бициклической системы формулы a-5, поскольку связь не пересекает пирролидиновое кольцо:



Как используется в данном документе, если специально не указано иное, связь/линкер - фрагмент, связываемые два другие фрагменты - может быть присоединен к другим двум фрагментам в обоих направлениях, если связь/линкер является асимметричной. Например, когда R<sup>8</sup> представляет собой -L<sup>1</sup>-R<sup>11</sup> и L<sup>1</sup> представляет собой -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>23</sup>-, то R<sup>8</sup> может быть или -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>23</sup>-R<sup>11</sup>, или -NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> (если специально не указано иное).

Когда замещенный или необязательно замещенный фрагмент описан без указания атома, через который такой фрагмент связан с заместителем, то заместитель может быть связан через любой подходящий атом в таком фрагменте. Например, в замещенном арилалкиле заместитель на арилалкиле [например, (C<sub>6-10</sub>арил)-C<sub>1-4</sub>алкил-] может быть связан с любым атомом углерода на алкильной части или на арильной части арилалкила. Комбинации заместителей и/или переменных допускаются только тогда, когда такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Как указано выше, соединения формулы I могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как кислотно-аддитивные соли и/или основно-аддитивные соли соединений формулы I. Фраза "фармацевтически приемлемая соль(и)", как используется в данном документе, если не указано иное, включает кислотно-аддитивные соли или основно-аддитивные соли, которые могут присутствовать в соединениях формулы I.

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

Кислотно аддитивные соли могут быть образованы из кислот, образующих нетоксичные соли. Примеры включают ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камфорсульфонат, цитрат, цикламат, эдисилат, эсилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуропат, гексафторфосфат, хибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрогенфосфат/дигидрогенфосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, танат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат.

Приемлемые основные соли образуют из оснований, образующих нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатиуна, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумаина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

Кроме того, могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например гемисульфат и гемикальциевая соль.

Для осмотра приемлемых солей см. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I известны специалисту в данной области техники.

Как используется в данном документе, как определено, термины "соединение формулы I" или "соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль" включают все формы соединения формулы I или его фармацевтической соли, включая их гидраты, сольваты, изомеры (включая, например, вращательные стереоизомеры), кристаллические и некристаллические формы, изоморфы, полиморфы, метаболиты и пролекарства.

Как известно специалисту в области техники, аминные соединения (т.е. содержащие один или более атомов азота), например третичные амины, могут образовывать N-оксиды (также известные как аминные оксиды или аминные N-оксиды). N-оксид имеет формулу (R<sup>100</sup>)(R<sup>200</sup>)(R<sup>300</sup>)N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>, где исходящим амином (R<sup>100</sup>)(R<sup>200</sup>)(R<sup>300</sup>)N может быть, например, третичный амин (например, каждый из R<sup>100</sup>, R<sup>200</sup>, R<sup>300</sup> независимо представляет собой алкил, арилалкил, арил, гетероарил или подобные), гетероциклический или гетероароматический амин [например, (R<sup>100</sup>)(R<sup>200</sup>)(R<sup>300</sup>)N вместе образует 1-алкилпиперидин, 1-алкилпирролин, 1-бензилпирролин или пиридин]. Например, иминный азот, особенно гетероцик-

лический или гетероароматический иминный азот или атомы азота пиридинового типа ( $\overset{\text{S}}{\text{N}}-\overset{\text{S}}{\text{N}}$ ) (такой как атом азота в пиридине, пиридазине или пиазине), может быть N-окисленным с образованием N-оксида, содержащего группу ( $\overset{\text{O}}{\text{N}}-\overset{\text{S}}{\text{N}}$ ).

Таким образом, соединение согласно данному изобретению, содержащее один или более атомов азота (например, иминный атом азота), может быть способным образовывать его N-оксид (например, моно-N-оксиды, бис-N-оксиды или мульти-N-оксиды или их смеси в зависимости от количества атомов азота, подходящих для образования стабильных N-оксидов).

Как используется в данном документе, термин "N-оксид(ы)" относится ко всем возможным и, в частности, всем стабильным N-оксидным формам аминных соединений (например, соединений, содержащих один или более аминных атомов азота), описанных в данном документе, таких как моно-N-оксиды (включая различные изомеры, когда более чем один атом азота аминного соединения может образовывать моно-N-оксид), или мульти-N-оксиды (например, бис-N-оксиды), или их смеси в каком-либо соотношении.

Соединения формулы I и их соли, описанные в данном документе, дополнительно включают их N-оксиды.

В описании ниже, если не указано иное, соединения формулы I (или соединения по изобретению) включают соли соединений и N-оксиды соединений или солей.

Как также известно специалисту в данной области техники, третичные аминные соединения (т.е. содержащие один или более атомов азота третичного амина) могут образовывать четвертичные аммониевые соли. В данном описании, если не указано иное, соединения формулы I (или соединения по изобретению) дополнительно включают их четвертичные аммониевые соли.

Соединения формулы I могут существовать в различных твердых состояниях, начиная от полностью аморфных до полностью кристаллических. Термин "аморфный" относится к состоянию, в котором вещество не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и в зависимости от температуры может иметь физические свойства твердого вещества или жидкости. Как правило, такие вещества не дают отличительной рентгеновской дифракционной картины, и при демонстрации свойств твердого вещества они более формально описаны как жидкость. При нагревании происходит переход от видимого твердого вещества к веществу со свойствами жидкости характеризующееся изменением состояния, как правило, второго порядка ("температура стеклования"). Термин "кристаллический" относится к твердой фазе, в которой вещество имеет регулярную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает отличительную рентгеновскую дифракционную картину с определенными пиками. Такие вещества при нагревании также будут иметь свойства жидкости, но изменение от твердой до жидкой характеризуется фазовым изменением, как правило, первым порядком ("точка плавления").

Соединения формулы I могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. Когда растворитель или вода тесно связаны, то комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако если растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, то содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нормой будет нестехиометрия.

Соединения формулы I могут существовать в форме клатратов или других комплексов (например, сокристаллы). В пределы данного изобретения включены комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-"хозяин", где лекарственное средство и "хозяин" присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы соединений формулы I, содержащие два или более органических и/или неорганических компонента, которые могут быть в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Сокристаллы, как правило, определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных составляющих, связанные вместе через нековалентные взаимодействия, но также могут быть комплексом нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены путем кристаллизации расплава, путем перекристаллизации из растворителей или путем физического измельчения компонентов вместе; см. O. Almarsson and M.J. Zaworotko, Chem. Commun. 2004, 77, 1889-1896. Для всеобщего обозрения многокомпонентных комплексов см. J.K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288.

Соединения по изобретению также могут существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл), когда они подвержены приемлемым условиям. Мезоморфное состояние является промежуточным между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (или расплавом, или раствором). Мезоморфизм, возникающий вследствие изменения температуры, описан как "термотропный", а мезоморфизм, возникающий в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описан как "лиотропный". Соединения, имеющие потенциал для образования лиотропных мезофаз, описаны как "амфифильные" и состоят из молекул, имеющих ионную (такую как  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$  или  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) или неионную (такую как  $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) полярную главную группу. Для получения дополнительной информации см. Crystals and the Polarizing Microscope by N.H. Hartshorne

and A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970).

Изобретение также относится к пролекарствам соединений формулы I. Поэтому некоторые производные соединений формулы I, которые сами по себе могут иметь незначительные или не имеют фармакологической активности, могут, при введении в или на организм, быть преобразованы в соединения формулы I, имеющие предпочтительную активность, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные называют "пролекарствами". Дополнительную информацию об использовании пролекарств можно найти в *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарства согласно изобретению могут, например, быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы I, на определенные фрагменты, известные специалистам в данной области техники как "про-фрагменты", как описано, например, в *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985) или в *Prodrugs: Challenges and Reward*, 2007 edition, edited by Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, pages 134-175 (Springer, 2007).

Более того, некоторые соединения формулы I сами по себе могут действовать как пролекарства других соединений формулы I.

В пределы изобретения также входят метаболиты соединений формулы I, т.е. соединения, образованные *in vivo* после введения лекарственного средства.

Соединения формулы I включают все стереоизомеры и таутомеры. Стереоизомеры формулы I включают цис- и транс-изомеры, оптические изомеры, такие как R- и S-энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, вращательные изомеры, атропоизомеры и конформационные изомеры соединений формулы I, включая соединения, имеющие более одного типа изомерии; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары). Также включены кислотно аддитивные или основно аддитивные соли, где противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например DL-тарtrat или DL-аргинин.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I (включая их соли) могут иметь асимметричные атомы углерода. Углерод-углеродные связи в соединениях формулы I могут быть изображены в данном описании, используя ровную линию (—), волнистую линию (~~~~~), сплошной клин (▴) или пунктирный клин (▴·····).

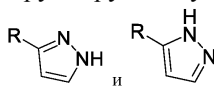
Использование ровной линии для изображения связей с асимметричными атомами углерода имеет своей целью указывать на то, что включены все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси и т.п.) на этом атоме углерода. Использование сплошного или пунктирного клина для изображения связей с асимметричными атомами углерода имеет своей целью указывать на то, что включен только указанный стереоизомер. Использование волнистой линии для изображения связей с асимметричными атомами углерода имеет своей целью указывать на то, что стереохимия неизвестна (если не указано иное). Возможно, что соединения формулы I могут содержать более одного асимметричного атома углерода. В этих соединениях использование ровной линии для изображения связей с асимметричными атомами углерода имеет своей целью указывать на то, что включены все возможные стереоизомеры. Например, если не указано иное, предполагается, что соединения формулы I могут существовать как энантиомеры и диастереомеры или как рацематы и их смеси. Использование ровной линии для изображения связей с одним или несколькими асимметричными атомами углерода в соединении формулы I и использование сплошного или пунктирного клина для изображения связей с другими асимметричными атомами углерода в том же соединении имеет своей целью указывать на то, что присутствует смесь диастереомеров.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I могут существовать в и/или быть выделены как атропоизомеры (например, один или более атропэнантиомеров). Специалисты в данной области техники признают, что атропоизомерия может существовать в соединении, имеющем два или более ароматических кольца (например, два ароматических кольца, соединенных через единую связь). См. например, Freedman, T.B. et al., *Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism*. *Chirality* 2003, 15, 743-758; и Bringmann, G. et al., *Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds*. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 5384-5427.

Когда какой-либо рацемат кристаллизуется, то возможны кристаллы различных типов. Одним из типов является рацемическое соединение (настоящий рацемат), где образуется одна однородная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимоллярных количествах. Другим типом является рацемическая смесь или конгломерат, где образуются две формы кристалла в равных или различных молярных количествах, каждая из которых содержит отдельный энантиомер.

Соединения формулы I могут проявлять явления таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения формулы I могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, амидную и имидокислотную форму и кето- и енаминную форму, а также геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы включены в пределы соединений формулы I. Таутомеры могут существовать в виде смесей таутомерного комплекса в растворе. В твердой форме, как

правило, преобладает один таутомер. Несмотря на то что может быть описан один таутометр, данное изобретение включает все таутомеры соединений формулы I. Например, когда раскрыт один из следующих двух таутомеров (где R может быть, например, фенилом, дополнительно замещенным), специалист в данной области техники легко идентифицирует другой таутомер:



Данное изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно меченые соединения формулы I или их соли, где один или более атомов заменены атомами, имеющими одинаковое атомное число, но атомная масса или массовое число отличаются от атомной массы или массового числа, преобладающего в природе.

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

Некоторые изотопно меченые соединения формулы I, например, содержащие радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Радиоактивные изотопы трития, например  $^3\text{H}$  и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , являются особенно полезными для данной цели, учитывая легкость их включения и имеющиеся средства обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может предоставлять определенные терапевтические преимущества вследствие большей метаболической устойчивости, например увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение дозировок, и, следовательно, может быть преобладающим в некоторых случаях.

Замещение позитронно-излучающими изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезным в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

Изотопно меченые соединения формулы I, как правило, могут быть получены с помощью обычных способов, известных специалистам в данной области техники, или способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах и получениях, используя соответствующий изотопно меченый реагент вместо предварительно использованного немеченого реагента.

Данное изобретение также предусматривает композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие новое соединение формулы I. Соответственно, в одном варианте осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую (терапевтически эффективное количество) новое соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В еще одном варианте осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую (терапевтически эффективное количество) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно содержит фармацевтически приемлемый носитель и необязательно по меньшей мере одно дополнительное лекарственное или фармацевтическое средство (такое как антипсихотическое средство или средство против шизофрении, описанное ниже). В одном варианте осуществления дополнительное лекарственное или фармацевтическое средство является средством против шизофрении, как описано ниже.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать какой-либо обычный фармацевтический носитель или наполнитель. Приемлемые фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (как, например, гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, при желании, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, наполнители и подобные. Таким образом, для перорального введения таблетки, содержащей различные наполнители, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и определенные комплексные силикаты, и со связывающими веществами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, для изготовления таблеток часто полезны смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах. Неограничивающие примеры веществ, таким образом, включают лактозу или молочный сахар и полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. Когда для перорального введения предпочтительно получение водных суспензий или эликсиров, активное соединение в них может быть объединено с различными подсластителями или ароматизаторами, окрасивающими веществами или красителями и, при желании, эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинациями.

Фармацевтическая композиция может, например, быть в форме, приемлемой для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, композиции с замедленным высвобождением, раствора или суспензии, для парентерального введения в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория.

Примеры форм для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие лекарственные формы могут быть, если необходимо, буферными.

Фармацевтическая композиция может быть в единичных лекарственных формах, приемлемых для однократного применения точных доз. Специалист в данной области техники оценит, что композиция может быть сформирована в субтерапевтической дозе, предусматривающей применение нескольких доз.

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

Соединения формулы I (включая их соли) являются ингибиторами MAGL. В некоторых вариантах осуществления  $IC_{50}$  соединения формулы I (или его метаболита) составляет менее приблизительно 10, 5, 2, 1 мкМ, 500, 200, 100, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 или 1 нМ, как определено способом в примере AA, описанном ниже.

Введение соединений формулы I (включая их соли) может осуществляться каким-либо способом, позволяющим доставку соединений к месту действия. Данные способы включают, например, энтеральные пути (например, пероральные пути, буккальные пути, сублабиальные пути, сублингвальные пути), пероральные пути, интраназальные пути, ингаляционные пути, интрадуоденальные пути, парентеральное введение (включая внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузионное), интратекальные пути, эпидуральные пути, внутрицеребральные пути, интрацеребровентрикулярные пути, местное и ректальное введение.

В одном варианте осуществления по данному изобретению соединения формулы I могут быть введены/действовать с помощью парентеральных путей (например, внутривенной инъекции).

В одном варианте осуществления по данному изобретению соединения формулы I могут быть введены/действовать с помощью пероральных путей.

Схемы приема лекарственного средства могут быть скорректированы таким образом, чтобы обеспечить оптимальный предпочтительный ответ. Например, может быть введена отдельная большая доза, несколько меньших доз могут быть введены в течение длительного периода времени или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, как указано потребностями терапевтической ситуации. Предпочтительным может быть сформировать парентеральные композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозирования. Единичная дозированная форма, как используется в данном документе, относится к физически дискретным единицам, приемлемым как унифицированные дозы для субъектов-млекопитающих, подлежащих лечению; каждая единица содержит определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения предпочтительного терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Характеристики единичных дозированных форм по данному изобретению обусловлены различными факторами, такими как уникальные характеристики лекарственного средства и конкретный терапевтический или профилактический эффект, который должен быть достигнут. В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I могут быть использованы для лечения людей.

Следует отметить, что значения дозирования могут отличаться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое необходимо облегчить, и могут включать однократные или многократные дозы. Следует также понять, что для какого-либо конкретного субъекта специальные схемы приема лекарственного средства должны быть скорректированы со временем согласно индивидуальной потребности и профессионального суждения лица, вводящего или контролируемого введение композиций, а диапазоны дозирования, изложенные в данной заявке, приведены только лишь с целью иллюстрации, а не с целью ограничения объема или применения на практике заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты и/или данные лабораторных анализов. Таким образом, данное изобретение охватывает индивидуальное повышение дозы, как определено специалистом в данной области техники. Определение соответствующих доз и схем для введения химиотерапевтического агента хорошо известно из уровня техники и следует понимать, что оно будет ясным для специалиста в данной области техники после того, как будут предоставлены принципы, описанные в данном документе.

Количество соединения формулы I, которое вводится, будет зависеть от субъекта, подлежащего лечению, от тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и решения врача, назначающего препарат. Как правило, эффективная доза составляет от приблизительно 0,0001 до приблизительно 50 мг на 1 кг массы тела в сутки, например от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/сутки, в однократной или разделенных дозах. Для человека массой 70 кг она составляла бы от приблизительно 0,007 до приблизительно 3500 мг/сутки, например от приблизительно 0,7 до приблизительно 700 мг/сутки. В некоторых случаях уровень дозирования ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона может быть более чем достаточным, тогда как в других случаях можно использовать большие дозы, не вызывая не единого вредного побочного эффекта, при условии, что такие большие дозы сначала делятся на несколько малых доз для введения в течение суток.

Как используется в данном документе, термин "комбинированная терапия" относится к введению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли вместе по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтическим или лекарственным средством (например, средством против шизофрении), последовательно или одновременно.

Данное изобретение включает применение комбинации соединения формулы I (включая его соли) и одного или нескольких дополнительных фармацевтически активных агентов. Если вводят комбинацию активных агентов, то они могут быть введены последовательно или одновременно, в отдельных лекарственных формах или объединены в единую лекарственную форму. Соответственно, данное изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие (а) первый агент, содержащий соединение формулы I (включая его фармацевтически приемлемую соль); (b) второй фармацевтически активный агент и (с) фармацевтически приемлемый носитель, основание или растворитель.

Различные фармацевтически активные агенты могут быть выбраны для использования вместе с соединениями формулы I в зависимости от заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению. Фармацевтически активные агенты, которые могут быть использованы в комбинации с композициями по данному изобретению, включают, без ограничений:

(i) ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезила гидрохлорид (ARICEPT, MEMAC); или антагонисты аденозинового рецептора A<sub>2a</sub>, такие как Преладенант (SCH 420814) или SCH 412348;

(ii) амилоид-β (или его фрагмент), такой как Aβ<sub>1-15</sub>, связанный с универсальным HLA DR-связывающим эпитопом (PADRE) и ACC-001 (Elan/Wyeth);

(iii) антитела к амилоиду-β (или его фрагменты), такие как бапинеизумаб (также известный как AAB-001) и AAB-002 (Wyeth/Elan);

(iv) средства, уменьшающие или ингибирующие амилоид (включая, снижающие продуцирование, накопление и фибрилизацию амилоида), такие как колостринин и биснорцимсерин (также известный как BNC);

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

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

(vii) антихолинергические средства, такие как амитриптилин (ELAVIL, ENDEP);

(viii) противосудорожные средства, такие как карбамазепин (TEGRETOL, CARBATROL);

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

(x) блокаторы кальциевых каналов, такие как нильвадипин (ESCOR, NIVADIL);

(xi) ингибиторы катехин-О-метилтрансферазы (COMT), такие как толкапон (TASMAR);

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

(xiii) кортикостероиды, такие как преднизон (STERAPRED, DELTASONE);

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

(xv) антагонисты дофаминовых рецепторов, такие как тетрабеназин (NITOMAN, XENAZINE, антагонист дофамина D<sub>2</sub>, такой как кветиапин);

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

(xvii) агонисты рецепторов гамма-аминобутановой кислоты (GABA), такие как баклофен (LIORESAL, KEMSTRO);

(xviii) антагонисты гистамина 3 (H<sub>3</sub>), такие как ципроксифан;

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

(xx) иммунодепрессанты, такие как метотрексат (TREXALL, RHEUMATREX);

(xxi) интерфероны, включая интерферон бета-1a (AVONEX, REBIF) и интерферон бета-1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) леводопа (или ее метиловые или этиловые сложные эфиры), отдельно или в комбинации с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы (например, карбидопа (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));

(xxiii) антагонисты N-метил-D-аспаратного (NMDA) рецептора, такие как мемантин (NAMENDA, AXURA, EBIXA);

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

(xxv) агонисты мускариновых рецепторов (в частности подтипа M1), такие как бетанехол хлорид (DUVOID, URECHOLINE);

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

(xxvii) агонисты никотиновых рецепторов, такие как эпибатидин;

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

(xxix) ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE), например, ингибиторы PDE9, такие как BAY 73-6691 (Bayer AG) и ингибиторы PDE 10 (например, PDE10A), такие как папаверин;

(xxx) другие ингибиторы PDE, включая (а) ингибиторы PDE1 (например, винпоцетин), (b) ингиби-



торы PDE2 (например, эритро-9-(2-гидрокси-3-нонил)аденин (EHNA)), (с) ингибиторы PDE4 (например, ролипрам) и (d) ингибиторы PDE5 (например, силденафил (VIAGRA, REVATIO));

(xxxii) хинолины, такие как хинин (включая его гидрохлорид, дигидрохлорид, сульфат, бисульфат и глюконат);

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

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

(xxxv) антагонисты серотониновых (5-гидрокситриптамин) 1A (5-HT<sub>1A</sub>) рецепторов, такие как спиперон;

(xxxvi) агонисты серотониновых (5-гидрокситриптамин) 4 (5-HT<sub>4</sub>) рецепторов, такие как PRX-03140 (Erix);

(xxxvii) антагонисты серотониновых (5-гидрокситриптамин) 6 (5-HT<sub>6</sub>) рецепторов, такие как миансерин (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);

(xxxviii) ингибиторы обратного захвата серотонина (5-HT), такие как алапрокат, циталопрам (CELEXA, CIPRAMIL);

(xxxix) трофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF; ERSOFERMIN), нейротрофин-3 (NT-3), кардиотрофин-1, нейротрофический фактор из тканей мозга (BDNF), нейбластин, метеорин и глиальный нейротрофический фактор (GDNF) и средства, стимулирующие продуцирование трофических факторов, такие как пропентофилин;

(xl) антигеморрагические (т.е. гемостатические) средства, такие как ривароксабан или апиксабан;

и подобные.

Соединение формулы I (включая его соли) необязательно используется в комбинации с другим активным агентом. Такой активный агент может быть, например, атипичным антипсихотическим средством или средством против болезни Паркинсона или средством против болезни Альцгеймера. Соответственно, другой вариант осуществления данного изобретения предусматривает способы лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения формулы I (включая его фармацевтически приемлемую соль) и дополнительно включающий введение другого активного агента.

Как используется в данном документе, термин "другой активный агент" относится к какому-либо терапевтическому агенту, отличающемуся от соединения формулы I (включая его фармацевтически приемлемую соль), который является полезным для лечения расстройства у субъекта. Примеры дополнительных терапевтических агентов включают антидепрессанты, антипсихотические средства (такие как средства против шизофрении, средства против боли, средства против болезни Паркинсона, средства против LID (дискинезия, вызванная леводопой), средства против болезни Альцгеймера, противотревожные средства и антигеморрагические средства. Примеры конкретных классов антидепрессантов, которые могут быть использованы с соединениями по данному изобретению, включают ингибиторы обратного захвата норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), антагонисты рецепторов NK-1, ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RIMA), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), антагонисты кортикотропин-релизинг фактора (CRF),  $\alpha$ -адренергические рецепторы и типичные антидепрессанты. Приемлемые ингибиторы обратного захвата норадреналина включают трициклические соединения третичного амина и трициклические соединения вторичного амина. Примеры приемлемых третичных аминных трициклических соединений и вторичных аминных трициклических соединений включают амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин, тримипрамин, дотиепин, бутриптилин, иприндол, лофепрамин, нортриптилин, протриптилин, амоксапин, десипрамин и мапротилин. Примеры приемлемых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина включают флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин. Примеры ингибиторов моноаминоксидазы включают изокарбоксазид, фенелзин и транилциклопрамин. Примеры приемлемых обратных ингибиторов моноаминоксидазы включают моклобемид. Примеры приемлемых ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина для применения в данном изобретении включают венлафаксин. Примеры приемлемых атипичных антидепрессантов включают бупропион, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин. Примеры лекарственных средств против болезни Альцгеймера включают димебон, антагонисты NMDA-рецепторов, такие как мемантин; и ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил и галантамин. Примеры приемлемых классов противотревожных средств могут быть использованы в комбинации с соединениями по данному изобретению, включают бензодиазепины и агонисты или антагонисты серотонина 1A (5-HT<sub>1A</sub>), особенно 5-HT<sub>1A</sub> частичные агонисты и антагонисты кортикотропин-релизинг фактора (CRF). Приемлемые бензодиазепины включают альпразолам, хлордiazепоксид, клоназепам, хлоразепат, диазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и пралазепам. Приемлемые агонисты или антагонисты 5-HT<sub>1A</sub> рецептора включают буспирон, флесиноксан, гепирон и ипсапирон. Приемлемые атипичные антипсихотические средства включают палиперидон, бифепрунокс, зипразидон, рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин. Приемлемые никотиновые ацетилхолиновые агонисты включают испрониклин, варениклин и MEM 3454. Средства против боли включают прега-

балин, габапентин, клонидин, неостигмин, баклофен, мидазолам, кеамин и зиконотид. Примеры приемлемых средств против болезни Паркинсона включают L-допа (или его метиловый, или этиловый сложный эфир), ингибитор ДОФА-декарбоксилазы (например, карбидопа (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), антагонист аденозинового рецептора A<sub>2a</sub> [например, Преладенант (SCH 420814) или SCH 412348], бензеразид (MADOPAR), α-метилдопа, монофторметилдопа, дифторметилдопа, брокрезин или м-гидроксibenзилгидразин), агонист дофамина [такой как апоморфин (APOKYN), бромкриптин (PARLODEL), каберголин (DOSTINEX), дигидрексидин, дигидроэргокриптин, фенолдопам (CORLOPAM), лизурид (DOPERGIN), перголид (PERMAX), пирибедил (TRIVASTAL, TRASTAL), прамипексол (MIRAPEX), квинпирол, ропинирол (REQUIP), ротиготин (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline) и саризотан], ингибитор моноаминоксидазы (MAO) [такой как селегилин (EMSAM), гидрохлорид селегилина (L-депренил, ELDEPRYL, ZELAPAR), диметилселегилен, брофаромин, фенелзин (NARDIL), транилципромин (PARNATE), моклобемид (AURORIX, MANERIX), беклоксатон, сафинамид, изокарбоксазид (MARPLAN), ниаламид (NIAMID), азагилин (AZILECT), ипрониазид (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), ипроклозид, толоксатон (HUMORYL, PERENUM), бифемелан, дезоксипеганин, гармин (также известный как телепатин или банастерин), гармалин, линезолид (ZYVOX, ZYVOXID) и паргиллин (EUDATIN, SUPIRDYL)], ингибитор катехин-O-метилтрансферазы (COMT) [такой как толкапон (TASMAR), энтакapon (COMTAN) и трополон], антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) [такой как амантадин (SYMMETREL)], антихолинергические средства [такие как амитриптилин (ELAVIL, ENDEP), бутриптилин, бензатропин мезилат (COGENTIN), тригексифенидил (ARTANE), дифенгидрамин (BENADRYL), орфенадрин (NORFLEX), гиосциамин, атропин (ATROPEN), скополамин (TRANSDERM-SCOP), скополамин метилбромид (PARMINE), дицикловерин (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE, толтеродин (DETROL), оксибутинин (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), пентиенат бромид, пропантелин (PRO-BANTHINE), циклизин, имипрамин гидрохлорид (TOFRANIL), имипрамин малеат (SURMONTIL), лоферпрамин, десипрамин (NORPRAMIN), доксефин (SINEQUAN, ZONALON), тримипрамин (SURMONTIL) и гликопирролат (ROBINUL)] или их комбинации. Примеры средств против шизофрении включают zipрасидон, рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, азенапин, блонансерин или илоперидон. Примеры некоторых дополнительных "других активных агентов" включают ривастигмин (экселон), клозапин, леводопа, ротиготин, арисепта, метилфенидат, мемантин, милнаципран, гуанфацин, бупропион и атомоксетин. Примеры противогеморрагических средств (включая, например, факторы, активаторы или стабилизаторы коагуляции) включают ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан или аликсабан) и рекомбинантный фактор коагуляции VIIa (например, NovoSeven®).

Как указано выше, соединения формулы I или их соли могут быть использованы в комбинации с одним или более дополнительными средствами против болезни Альцгеймера, описанными в данном документе. При применении комбинированной терапии один или несколько дополнительных средств против болезни Альцгеймера могут быть введены последовательно или одновременно с соединением по изобретению. В одном варианте осуществления дополнительное средство(а) против болезни Альцгеймера вводят млекопитающему (например, человеку) перед введением соединения по изобретению. В другом варианте осуществления дополнительное средство(а) против болезни Альцгеймера вводят млекопитающему после введения соединения по изобретению. В другом варианте осуществления дополнительное средство(а) против болезни Альцгеймера вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по данному изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли).

Изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию для лечения воспалительного заболевания (например, нейровоспаления) у млекопитающего, включая человека, содержащую количество соединения формулы I (включая его соль), как определено выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его фармацевтически приемлемых солей) в комбинации с одним или более (например, от одного до трех) противовоспалительных агентов, где количества активного агента и композиции, если взять в целом, являются терапевтически эффективными для лечения воспалительного заболевания.

Изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию для лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, содержащую количество соединения формулы I (включая его соль), как определено выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его соли), в комбинации с одним или более (например, от одного до трех) других агентов для лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства, где количества активных агентов и комбинации, если взять в целом, являются терапевтически эффективными для лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства.

Следует понимать, что соединения формулы I, изображенные выше, не ограничиваются приведенным определенным стереоизомером (например, энантиомером или диастереоизомером), а также включают все стереоизомеры и их смеси.

### Детальное описание изобретения

Соединения по изобретению, включая соли соединений, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы по какому-либо из многочисленных возможных путей синтеза. Реакции для получения соединений по изобретению могут быть проведены в приемлемых растворителях, которые могут быть легко отобраны специалистами в области органического синтеза. Приемлемые растворители могут быть, по сути, химически инертными к исходным веществам (реагентам), промежуточным веществам или продуктам при температурах, при которых проводят реакции, например, температурах, которые могут варьировать от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Предоставленную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, приемлемые растворители для определенной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области.

Получение соединений по изобретению может включать введение и удаление защитных групп из различных химических групп. Необходимость введения и удаления защитных групп и выбор соответствующих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например, в T.W. Greene and P G M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), включенный в данное описание путем ссылки в полном объеме.

Реакции можно контролировать с помощью какого-либо приемлемого способа, известного из уровня техники. Например, образование продукта можно контролировать спектроскопическими средствами, такими как ядерная магнитно-резонансная спектроскопия (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия, или с помощью хроматографических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Соединения формулы I и их промежуточные соединения могут быть получены соответственно следующим схемам реакций и прилагаемых объяснений. Если не указано иное,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{r}$  и структурные формулы I (включая I-a) в схемах реакции и прилагаемых объяснениях являются такими, как указано выше. В общем, соединения по данному изобретению могут быть получены способами, включающими процессы, аналогичные известным в области химии, в частности соответственно приведенному в данном документе описанию. Некоторые способы получения соединений по данному изобретению и их промежуточные соединения предоставлены как дополнительные признаки изобретения и иллюстрируются следующими схемами реакции. Другие процессы описаны в экспериментальном разделе. Приведенные в данном описании схемы и примеры (включая соответствующее описание) приведены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема данного изобретения.

Схема 1 относится к синтезу соединений формулы I. Ссылаясь на схему 1, соединение формулы 1-3 [где  $\text{Pg}^1$  является защитной группой для спирта, такой как трет-бутилдиметилсилил (TBDMS) или п-метоксибензил] может быть получено с помощью реакции амина формулы 1-1 с соединением формулы 1-2, используя стандартные способы образования карбамата, хорошо известные специалистам в данной области техники [например, в присутствии фосгена, трифосгена или приемлемо активированного карбонатного реагента, такого как бис-(пентафторфенил)карбонат или N,N'-дисулфинимидилкарбонат]. Амины формулы 1-1 могут быть получены коммерчески, синтезированы с помощью способов, описанных в данном документе, или получены другими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Образование карбамата может быть проведено в присутствии основания (такого как триэтиламин или основание Хунига). Соединение формулы 1-4 может быть получено путем удаления защитных групп из соединений формулы 1-3, используя подходящие условия в зависимости от выбора группы  $\text{Pg}^1$ . Например, когда  $\text{Pg}^1$  представляет собой TBDMS, может быть применена обработка кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в апротонном растворителе, таком как дихлорметан. Соединение формулы 1-4 (представляющее собой соединение формулы I, в котором  $\text{R}^7$  представляет собой H) необязательно может быть преобразовано в соединение формулы I, в котором  $\text{R}^7$  является отличным от H. Например, реакцией алкилирования соединения формулы 1-4 с галогенидным соединением (алкилгалогенид или циклоалкилгалогенид) можно получить соединение формулы I, в котором  $\text{R}^7$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-7}$ циклоалкил. В качестве иного примера реакцией спирта формулы 1-4 с дифосфорил тетрахлоридом в приемлемом растворителе, таком как ацетонитрил, получают соединение формулы I, в котором  $\text{R}^7$  представляет собой  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ , или его соль. В качестве еще другого примера реакцией спирта формулы 1-4 с сульфатирующим агентом [например,  $\text{SO}_3$ , сульфаминовая кислота  $\text{H}_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2(\text{OH})$ , хлорсульфокислота  $\text{HO}-\text{S}(=\text{O})_2(\text{Cl})$ ] в приемлемых условиях можно получить соединение формулы I, в котором  $\text{R}^7$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{OH})$ , или его соль.

Схема 1

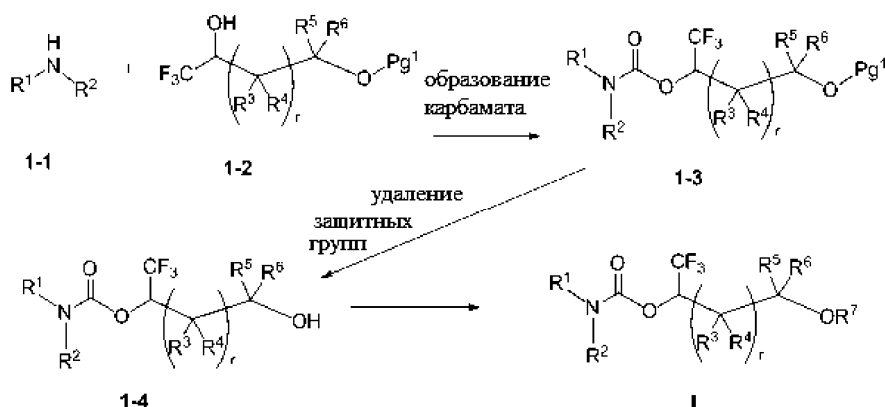


Схема 2 относится к синтезу соединений формулы I-а. Амин формулы 1-1 может быть подвергнут реакции с соединением формулы 2-2 [в которой  $\text{Pg}^1$  представляет собой приемлемую защитную группу для спирта, такую как TBDMS или п-метоксибензил], используя способы, аналогичные описанным на схеме 1, с получением карбамата формулы 2-3. Из соединения формулы 2-3 защитные группы могут быть удалены с использованием подходящих условий в зависимости от выбора  $\text{Pg}^1$  с получением соединения формулы 2-4. Подобно пояснений к схеме 1, соединение формулы 2-4 (представляющей собой соединение формулы I-а, в котором  $\text{R}^7$  представляет собой H) обязательно может быть преобразовано в соединение формулы I-а, в котором  $\text{R}^7$  является отличным от H.

Схема 2

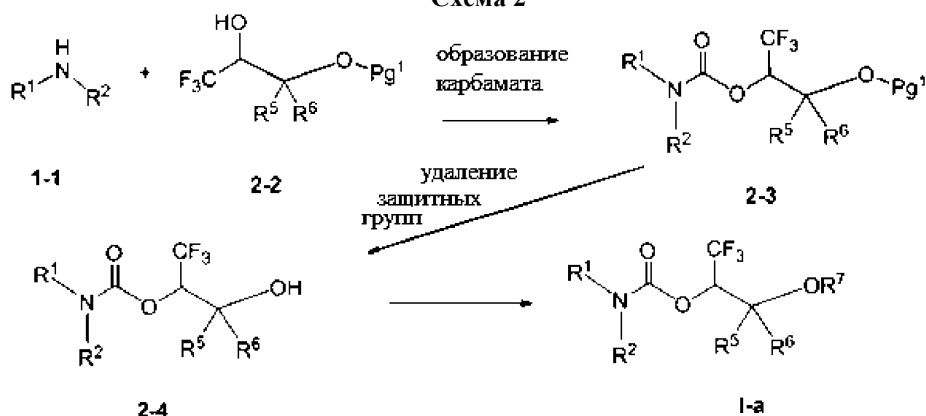


Схема 3 относится к получению соединений формулы 3-4 [где  $\text{Pg}^1$  представляет собой защитную группу для спирта, такую как TBDMS или п-метоксибензил], которые могут быть использованы в качестве соединения формулы 1-2 на схеме 1 [где  $r$  означает 1 и оба  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  представляют собой H]. Ссылаясь на схему 3, соединение формулы 3-3 может быть получено с помощью обработки соединения 3-1 основанием (таким как *n*-бутиллитий) с последующим добавлением формальдегида 3-2 (или его эквивалента, такого как параформальдегид) в присутствии восстановителя, такого как боргидрид натрия. Защита спиртового фрагмента в соединении формулы 3-3 может быть достигнута с помощью способов, известных специалистам в данной области техники. Например, когда  $\text{Pg}^1$  представляет собой TBDMS, введение защитных групп может быть достигнуто с помощью обработки соединения формулы 3-3 активированным силильным реагентом [таким как трет-бутил(диметил)силил хлорид] в присутствии основания (такого как 1H-имидазол) в приемлемом непротонном растворителе (таком как ТГФ или ДМФА) при приемлемой температуре (например, температуре окружающей среды).

Схема 3

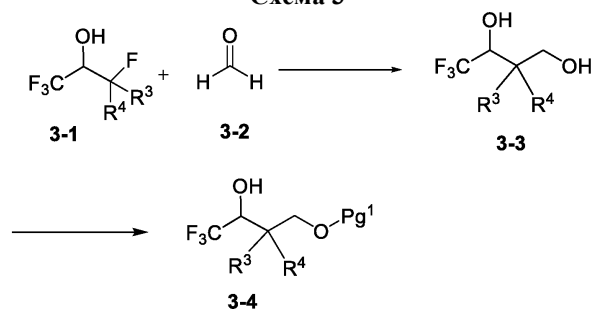


Схема 4 относится к синтезу соединений формулы 4-3 [где  $\text{Pg}^2$  представляет собой защитную группу для спирта, такую как п-метоксибензил], которые могут быть использованы в качестве соединения

формулы 1-2 на схеме 1 [где  $r$  означает 0]. Ссылаясь на схему 4, реакцией эпоксида формулы 4-1 со спиртом формулы 4-2, в присутствии основания [например,  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ ] в апротонном растворителе (например, ТГФ или ДМФА) получают соединение формулы 4-3.

Схема 4

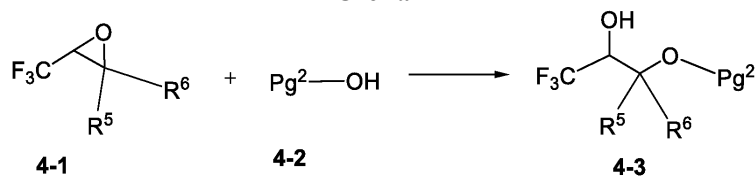


Схема 4А относится к синтезу соединения формулы 4А-5 или его соли [т.е. соединения формулы I-а или его соли, в котором  $R^7$  представляет собой  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ]. Ссылаясь на схему 4А, реакцией эпоксида формулы 4А-1 с фосфорным соединением формулы 4А-2 [в котором каждый  $\text{Pg}^{2A}$  представляет собой защитную группу для гидроксила, такую как бензил], необязательно в присутствии основания [например,  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ ] в апротонном растворителе (например, ТГФ или ДМФА) получают соединение формулы 4А-3. Подобно реакции образования карбамата, описанной на схемах 1 и 2, реакцией соединения формулы 4А-3 и амина формулы 1-1 получают соединение формулы 4А-4. В зависимости от выбора групп  $\text{Pg}^{2A}$ , удаление защитных групп  $\text{Pg}^{2A}$  в приемлемых условиях позволит получить соединение формулы 4А-5 или его соль.

Схема 4А

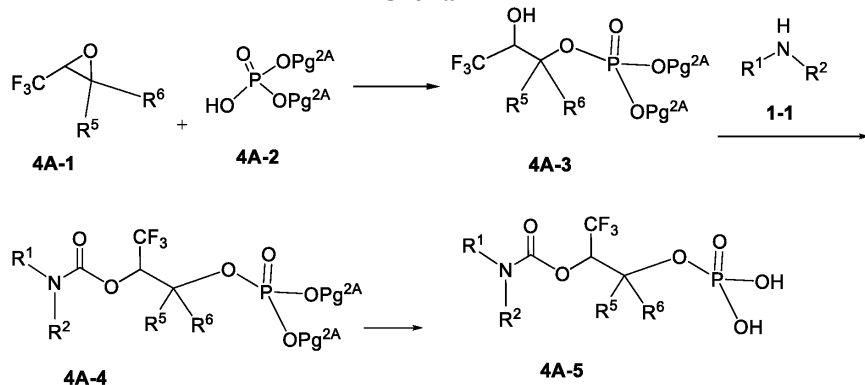


Схема 5 относится к получению аминов формулы 5-8 (где  $R^{31}$  представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенные), которые могут быть использованы в качестве специального типа амина формулы 1-1 для получения соединений формулы I или I-а на схемах 1 и 2. Амид Вайнреба формулы 5-2 [где  $\text{Pg}^3$  представляет собой защитную группу для амина, такую как трет-бутоксикарбонил (BOC)] может быть получен путем соединения N-метоксиметанамина с карбоновой кислотой формулы 5-1, используя приемлемый связывающий агент [например, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ)]. В результате добавления реактива Гриньяра (например, метилмагния бромид) к амиду Вайнреба формулы 5-2 получают кетон формулы 5-3. Обработкой кетона формулы 5-3 N,N-диметилформамид-диметилацеталем при повышенных температурах получают енамин формулы 5-4. Следующей обработкой гидразином (или его эквивалентом) в протонном растворителе, таком как этанол, получают пиразол формулы 5-5. Соединение формулы 5-7 может быть получено с помощью реакции пиразола формулы 5-5 с (гетеро)арилбороновой кислотой формулы 5-6 в присутствии катализатора (такого как ацетат меди) и основания (например, пиридина) в приемлемом растворителе (таком как дихлорметан). Альтернативно, пиразол формулы 5-5 может быть преобразован в соединение формулы 5-7 с помощью соединения, катализируемого палладием, с приемлемым (гетеро)арилгалогенидом формулы 5-9, где X представляет собой приемлемый галоген, такой как Cl, Br или I. Соединение может быть осуществлено с помощью реакции пиразола формулы 5-5 и (гетеро)арилгалогенида формулы 5-9 в присутствии катализатора на основании палладия, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладий(II)  $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ , вместе с основанием, таким как ацетат калия, при повышенной температуре в апротонном растворителе, таком как толуол. Соединение формулы 5-8 может быть получено путем удаления защитной группы  $\text{Pg}^3$ . Например, когда  $\text{Pg}^3$  представляет собой трет-бутоксикарбонил (BOC), отщепление осуществляют в кислотных условиях путем обработки, например, трифторуксусной кислотой.

Схема 5

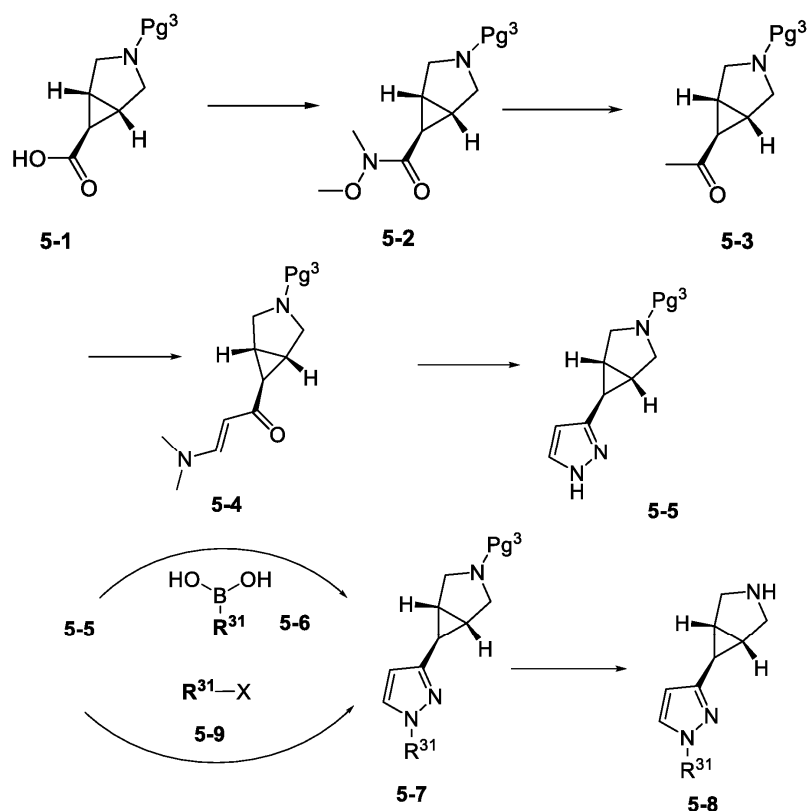


Схема 6 относится к синтезу спироморфолина формулы 6-6 (где  $\text{Pg}^4$  представляет собой приемлемую защитную группу для амина, такую как BOC), который может быть использован в качестве исходного вещества на схеме 7. Ссылаясь на схему 6, реакцией приемлемого защищенного пиперидина формулы 6-1 с нитрометаном в присутствии слабого основания, такого как триэтиламин, получают соединение формулы 6-2. Восстановление нитрофрагмента соединения формулы 6-2 с получением аминспирта формулы 6-3 может быть осуществлено с использованием способов, таких как гидрогенизация, катализируемая палладием, например используя 10% палладий на угле в спиртовом растворителе в атмосфере водорода. Ацетилирование соединения формулы 6-3 может быть проведено обработкой хлорацетилхлоридом в присутствии приемлемого основания, такого как карбонат калия. Замыкание кольца хлоридного соединения формулы 6-4 может быть осуществлено обработкой приемлемым основанием (например, трет-бутоксидом калия) в апротонном растворителе (например, ТГФ) в условиях кипения с обратным холодильником с образованием соединения формулы 6-5. Спироморфолиновое соединение формулы 6-6 может быть получено с помощью восстановления амидной функциональной группы в соединении формулы 6-5, используя приемлемый восстановитель (например, боран-диметилсульфидный комплекс в ТГФ).

Схема 6

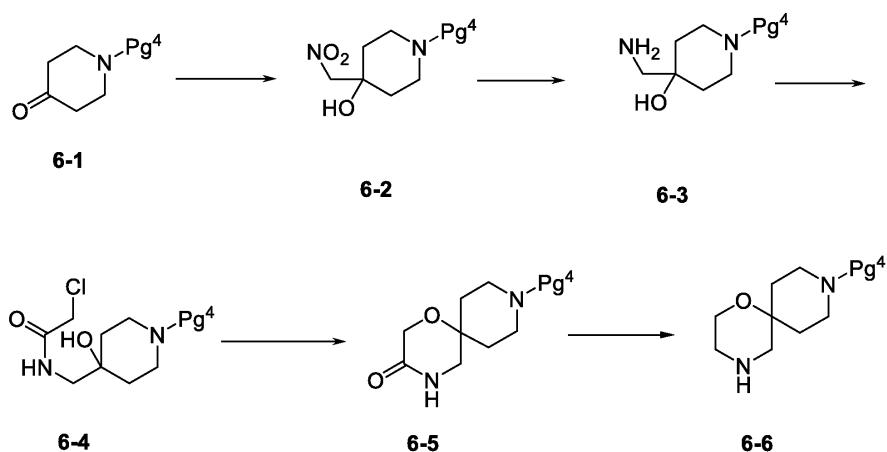


Схема 7 относится к синтезу соединений формулы 7-4, 7-7, 7-10 или 7-13 из амина формулы 6-6. Соединение формулы 7-3 [в котором  $\text{R}^{70}$  может быть, например,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  или  $\text{R}^{14}$ ] может быть получено с помощью реакции амина формулы 6-6 с альдегидом формулы 7-2, используя условия восстанови-

тельного аминирования, хорошо известные специалисту в данной области техники. Например, может быть осуществлена обработка изопропоксидом титана(IV) и восстановителем, таким как боргидрид натрия. В результате реакции амина формулы 6-6 с сульфонилхлоридами формулы 7-5 [где  $R^{70}$  может быть, например,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  или  $R^{14}$ ] в присутствии приемлемого основания (такого как пиридин или бикарбонат натрия) получают сульфонамид формулы 7-6. Амин 6-6 может быть обработан приемлемым активированным соединением формулы 7-8 (в котором  $Lg^1$  представляет собой отходящую группу, такую как Cl) с получением соединения формулы 7-9 [в котором  $R^{71}$  может быть, например,  $R^{23}$ ;  $R^{72}$  может быть, например,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{11}$ ,  $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{12}$ ,  $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{13}$  или  $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{14}$  или  $R^{71}$  и  $R^{72}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-14-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $R^8$  и одним или более независимо выбранным  $R^9$ ]. Соединение формулы 7-12 [в котором  $R^{73}$  может быть, например,  $R^{11}$  или  $R^{12}$ ] может быть получено с помощью катализированного металлом соединения соединений формулы 6-6 с соединением формулы 7-11 (в котором X представляет собой атом галогена, такой как Cl или Br). Соединение формулы 7-3, 7-6, 7-9 или 7-12 может быть преобразовано в соединение формулы 7-4, 7-7, 7-10 или 7-13, соответственно, с помощью подходящего удаления защитных групп. Например, когда  $Pg^4$  представляет собой BOC, удаление защитной группы может быть осуществлено путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота. Соединение формулы 7-4, 7-7, 7-10 или 7-13 каждое может быть использовано в качестве промежуточного соединения [в качестве конкретного амина формулы 1-1] для синтеза соединений формулы I (например, формулы I-a или I-b), как описано на схемах 1 и 2.

Схема 7

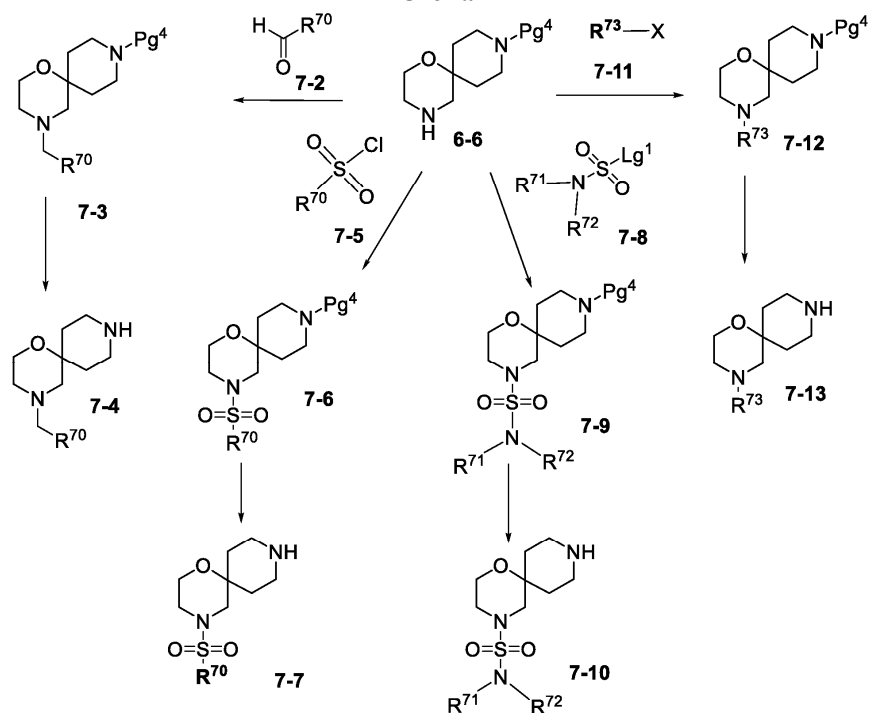


Схема 8 относится к синтезу соединений формулы 8-6 [где каждый  $t2a$  независимо означает 0 или 1; и  $R^{8A}$  может быть, например,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  или  $R^{14}$ ]. Соединение формулы 8-3 может быть получено путем обработки аминспирта формулы 8-1 (который может быть получен с использованием способа, как описано на схеме 6 для аминспирта формулы 6-3) сульфонилхлоридом формулы 8-2 в присутствии приемлемого основания (например, пиридина). В результате реакции соединения формулы 8-3 с соединением формулы 8-4 (в котором каждый X независимо представляет собой приемлемую группу, которая отходит, такую как Br или Cl), в присутствии основания, такого как карбонат калия, в полярном апротонном растворителе, таком как ДМФА, получают соединение формулы 8-5. В результате удаления защитной группы получают соединение формулы 8-6, которое может быть использовано в качестве исходного вещества [в качестве конкретного амина формулы 1-1] на схемах 1 и 2 для получения соединений формулы I (включая соединения формулы I-a или I-b).

Схема 8

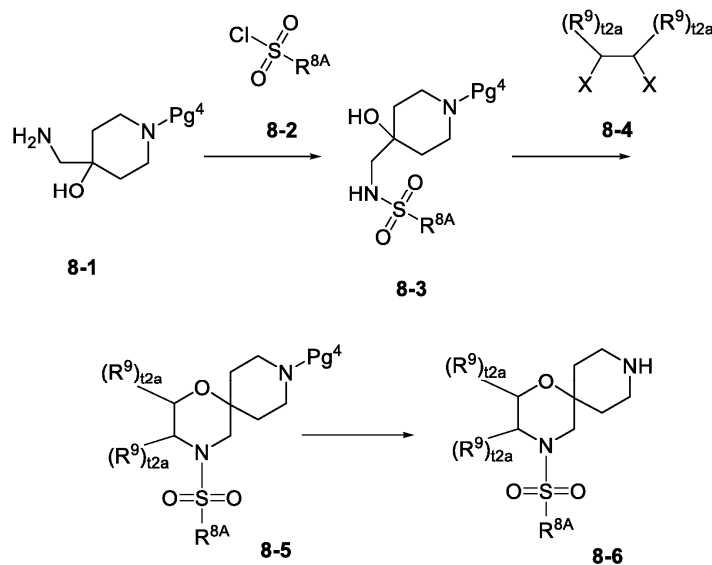
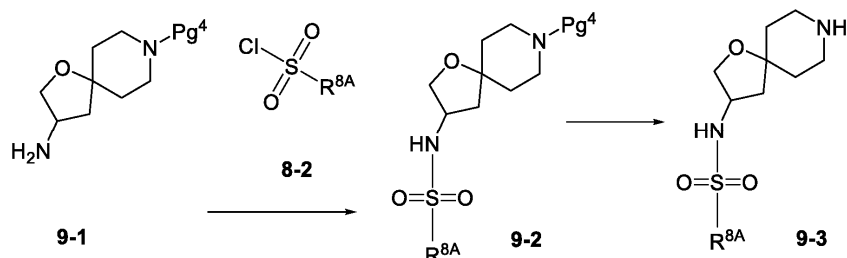


Схема 9 относится к получению соединений формулы 9-3 [где  $R^{8A}$  может быть, например,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  или  $R^{14}$ ]. Соединение формулы 9-1 [в котором  $Pg^4$  представляет собой защитную группу для амина (например, BOC)] может быть получено коммерчески или может быть легко синтезировано с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники. Соединение формулы 9-2 может быть получено с помощью реакции соединения формулы 9-1 с сульфонилхлоридами формулы 8-2 в приемлемом растворителе (например, дихлорметане) в присутствии приемлемого основания (например, бикарбоната натрия). Удаление защитных групп из соединений формулы 9-2, используя подходящие условия, хорошо известные специалисту в данной области техники, получают соединения формулы 9-3. Соединение формулы 9-3 может быть использовано в качестве исходного вещества [в качестве конкретного амина формулы 1-1] на схемах 1 и 2 для получения соединений формулы I (включая соединения формулы I-a или I-b).

Схема 9



Дополнительные исходные вещества и промежуточные соединения, подходящие для получения соединений по данному изобретению, могут быть получены от химических поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, или могут быть получены соответственно способов, описанных в уровне техники по химии.

Специалист в данной области техники может признать, что во всех схемах, описанных в данном документе, если существуют функциональные (реакционно способные) группы, присутствующие на части структуры соединения, такие как группа заместителей, например,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и т.д., то дальнейшая модификация может быть сделана, если это уместно и/или предпочтительно, используя способы, хорошо известные специалисту в данной области техники. Например, группа  $-CN$  может быть гидролизирована с получением амидной группы; карбоновая кислота может быть преобразована в амид; карбоновая кислота может быть преобразована в сложный эфир, который, в свою очередь, может быть восстановлен до спирта, который, в свою очередь, может быть дополнительно модифицирован. В качестве другого примера группа  $OH$  может быть преобразована в группу, которая лучше отходит, такую как метансульфонат, который, в свою очередь, является приемлемым для нуклеофильного замещения, например, цианидным ионом ( $CN^-$ ). В качестве другого примера  $-S-$  может быть окислена до  $-S(=O)-$  и/или  $-S(=O)_2-$ . В качестве еще одного примера ненасыщенная связь, такая как  $C=C$  или  $C\equiv C$ , может быть восстановлена до насыщенной связи гидрогенизацией. Специалист в данной области техники распознает такие модификации. Таким образом, соединение формулы I, имеющее заместитель, содержащий функциональную группу, может быть преобразовано в другое соединение формулы I, имеющее другую группу заместителей.

Аналогичным образом, специалист в данной области техники также может признать, что во всех схемах, описанных в данном документе, если существуют функциональные (реакционноспособные)



группы, присутствующие в группе заместителей, такие как  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и т.д., то на эти функциональные группы могут быть введены/удалены защитные группы в ходе описанной в данном документе схемы синтеза, если это уместно и/или предпочтительно. Например, группа ОН может быть защищена бензильной, метильной или ацетильной группой, которая может быть удалена и преобразована назад в группы ОН на более поздней стадии процесса синтеза. В качестве иного примера группа  $NH_2$  может быть защищена бензилоксикарбонильной (Cbz) или ВОС группой; преобразование назад в группу  $NH_2$  может быть осуществлено на более поздней стадии процесса синтеза путем удаления защитной группы.

Как используется в данном документе, термин "реагирует" (или "реакция", или "реагирование") означает объединение вместе обозначенных химических реагентов таким образом, что происходит химическое преобразование с образованием соединения, отличного от какого-либо из исходных реагентов, введенных в систему. Реакции могут происходить в присутствии или в отсутствие растворителя.

Соединения формулы I могут существовать в качестве стереоизомеров, таких как атропоизомеры, рацематы, энантиомеры или диастереомеры. Обычные методы для получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из приемлемого оптически чистого предшественника или разделение рацемата, используя, например, хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут реакции с приемлемым оптически активным соединением, например, спиртом или, в случае, когда соединение содержит кислотный или основной фрагмент, кислотой или основанием, например винной кислотой или 1-фенилэтиламином. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации и один или оба диастереоизомера могут быть преобразованы в соответствующий чистый энантиомер(ы) с помощью средств, хорошо известных специалисту в данной области техники. Хиральные соединения формулы I (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме, используя хроматографию, обычно ВЭЖХ, на асимметричной смоле с мобильной фазой, состоящей из углеводорода, как правило, гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% 2-пропанола, как правило, от 2 до 20% и от 0 до 5% алкиламина, как правило, 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата предоставляет обогащенную смесь. Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены традиционными методами, известными специалисту в данной области техники. См., например, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E.L. Eliel and S.H. Wilen (Wiley, New York, 1994), раскрытие которого включено в данное описание в качестве ссылки в полном объеме. Приемлемые стереоселективные методы хорошо известны специалистам в данной области техники.

Когда соединение формулы I содержит алкенильную или алкениленовую (алкилиденную) группу, то возможны геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. цис/транс-Изомеры могут быть разделены традиционными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например с помощью хроматографии и фракционной кристаллизации. Соли по данному изобретению могут быть получены с помощью способов, известных специалистам в данной области техники.

Соединения формулы I, являющиеся основными по своей природе, способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, часто на практике предпочтительно сначала выделить соединение по данному изобретению из реакционной смеси в качестве фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто преобразовать последнюю назад в свободное основное соединение путем обработки щелочным реагентом и впоследствии преобразовать последнее свободное основание в фармацевтически приемлемую кислотно аддитивную соль. Кислотно-аддитивные соли основных соединений по данному изобретению могут быть получены путем обработки основного соединения, по сути, эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в приемлемом органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают предпочтительную твердую соль. Предпочтительная кислотная соль также может быть осаждена из раствора питательного основания в органическом растворителе путем добавления в раствор соответствующей минеральной или органической кислоты.

Если соединение изобретения является основанием, предпочтительная фармацевтически приемлемая соль может быть получена каким-либо приемлемым способом, известным из уровня техники, например обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, изоникотиновая кислота, молочная кислота, пантотеновая кислота, бивинная кислота, аскорбиновая кислота, 2,5-дигидроксibenзойная кислота, глюконовая кислота, сахарная кислота, муравьиная кислота, метансульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота и памоевая [т.е. 4,4'-метандиил-бис-(3-гидрокси-нафталин-2-карбоновая кислота)] кислота, пирозидиловая кислота, такая как глюкокуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричневая кислота, сульфокислота, такая как этансульфокислота, или подобные.

Те соединения формулы I, являющиеся кислотными по природе, способны образовывать основные соли с разными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов и, в частности, соли натрия и калия. Все эти соли получают традиционными методами. Химические основания, используемые в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей по данному изобретению, являются основаниями, образующими нетоксичные основные соли с кислыми соединениями формулы I. Эти соли могут быть получены каким-либо подходящим способом, например обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла и т.д. Эти соли также можно получить путем обработки соответствующих кислых соединений водным раствором, содержащим предпочтительные фармакологически приемлемые катионы, а затем выпаривания полученного раствора досуха, например, под пониженным давлением. Альтернативно, они также могут быть получены путем смешивания низших алканольных растворов кислых соединений и предпочтительно алкоксида щелочного металла вместе, а затем выпаривания полученного раствора досуха таким же образом, как и раньше. В обоих случаях для обеспечения полноты реакции и максимальных выходов предпочтительного конечного продукта используются, например, стехиометрические количества реагентов.

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

- (i) с помощью реакции соединения формулы I с предпочтительной кислотой или основанием;
- (ii) с помощью удаления кислотно-основно-лабильной защитной группы из приемлемого предшественника соединения формулы I или с помощью раскрытия кольца приемлемого циклического предшественника, например лактона или лактама, используя предпочтительную кислоту или основание; или
- (iii) с помощью преобразования одной соли соединения формулы I в другую путем реакции с соответствующей кислотой или основанием или с помощью приемлемой ионообменной колонки.

Все три реакции, как правило, проводят в растворе. Полученная соль может выпадать в осадок и быть собрана путем фильтрования или может быть восстановлена испарением растворителя. Степень ионизации в полученной соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Полиморфы могут быть получены с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области техники, например путем кристаллизации.

Когда какой-либо рацемат кристаллизуется, то возможны кристаллы двух различных типов. Первым типом является рацемическое соединение (настоящий рацемат), упомянутое выше, в котором образуется одна однородная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимоларных количествах. Вторым типом является рацемическая смесь или конгломерат, в котором образуются две формы кристалла в эквимоларных количествах, каждый из которых содержит отдельный энантиомер.

Хотя обе кристаллические формы присутствуют в рацемической смеси, могут иметь почти одинаковые физические свойства, они могут иметь различные физические свойства по сравнению с настоящим рацематом. Рацемические смеси могут быть разделены традиционными методами, известными специалистам в данной области техники - см., например, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E.L. Eliel and S.H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Изобретение также включает изотопно меченые соединения формулы I, где один или более атомов заменены на атом, имеющий тот же атомный номер, но атомная масса или массовое число отличаются от атомной массы или массового числа, обычно обнаруженных в природе. Изотопно меченые соединения формулы I (или их фармацевтически приемлемые соли или их N-оксиды) в целом можно получить с помощью традиционных методов, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных описанным в данном документе, используя соответствующий изотопно меченый реагент вместо немеченного реагента, который используется.

Пролекарства согласно изобретению могут, например, быть получены путем замещения подходящих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы I, на определенные фрагменты, известные специалистам в данной области техники как "про-фрагменты", как описано, например, в *Design of Prodrugs* от H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Соединения формулы I следует оценивать по их биофармацевтическим свойствам, таким как растворимость и стабильность раствора (через pH), проницаемость и т.д., для выбора наиболее приемлемой лекарственной формы и способа введения для лечения предложенного показания.

Соединения по изобретению предназначены для фармацевтического применения, могут быть введены в качестве кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок способами, такими как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, распылительная сушка или сушка выпариванием. С этой целью могут использоваться микроволновые или радиочастотные сушилки.

Их можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами (или в качестве какой-либо их комбинации). Как правило, они будут вводиться в виде композиции вместе с од-

ним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями. Термин "наполнитель" используется в данном документе для описания какого-либо ингредиента, отличного от соединения(соединений) по изобретению. Выбор наполнителя в значительной степени будет зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние наполнителя на растворимость и стабильность и природу лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, приемлемые для доставки соединений по данному изобретению (или его фармацевтически приемлемых солей), и способы их получения будут очевидными для специалиста в данной области техники. Такие композиции и способы их получения могут быть найдены, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать глотание, так что это соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, и/или буккальное, лингвальное или подъязычное введение, с помощью которого соединение попадает в кровоток непосредственно изо рта.

Композиции, приемлемые для перорального введения, включают твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульты- или наночастицы, жидкости или порошки; пастилки (включая наполненные жидкостью); резинки; гели; быстро диспергирующие лекарственные формы; пленки; вагинальные суппозитории; спреи и буккальные/мукоадгезивные пленки.

Жидкие композиции включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие композиции могут быть использованы в качестве начинки в мягких или твердых капсулах (изготовленных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и, как правило, содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло и один или более эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие композиции также могут быть получены путем восстановления твердого вещества, например, из пакетика.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как описаны в Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 77, 981-986.

Для лекарственных форм в виде таблеток в зависимости от дозы лекарственное средство может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, более типично от 5 до 60 мас.% лекарственной формы. Кроме лекарственного средства, таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примерами разрыхлителей являются натрия крахмалгликолят, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, кроскармеллоза натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, замещенная низшим алкилом, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, разрыхлитель будет составлять от 1 до 25 мас.%, например от 5 до 20 мас.% лекарственной формы.

Связующие вещества, как правило, используются для предоставления когезионных свойств таблетке. Приемлемыми связующими веществами являются микрокристаллическая целлюлоза, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические смолы, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный и т.п.), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также могут необязательно содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, а также глиданты, такие как диоксид кремния и тальк. В случае присутствия поверхностно-активные вещества могут составлять от 0,2 до 5 мас.% таблетки, а глиданты могут составлять от 0,2 до 1 мас.% таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества, как правило, содержат от 0,25 до 10 мас.%, например от 0,5 до 3 мас.% таблетки.

Другие возможные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизаторы, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Примеры таблеток содержат приблизительно 80% лекарственного средства, от приблизительно 10 до приблизительно 90 мас.% связующего вещества, от приблизительно 0 до приблизительно 85 мас.% разбавителя, от приблизительно 2 до приблизительно 10 мас.% разрыхлителя и от приблизительно 0,25 до приблизительно 10 мас.% смазывающего вещества.

Таблеточные смеси могут быть спрессованы непосредственно или с помощью ролика с формированием таблеток. Таблеточные смеси или части смесей альтернативно могут быть подвергнуты влажному, сухому гранулированию или гранулированию расплава, затвердеванию расплава или могут быть экструдированы перед таблетированием. Конечная композиция может содержать один или несколько слоев и может быть с оболочкой или без оболочки; она может быть даже инкапсулированной.

Состав таблеток обговаривается в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Потребляемые пероральные пленки, предназначенные для человека или для использования в ветеринарии, как правило, являются гибкими, растворимыми в воде или набухающими в воде, тонкими пленочными дозированными формами, которые могут быть быстрорастворимыми или являются мукоадгезивными и, как правило, содержат соединение формулы I, пленкообразующий полимер, связующее вещество, растворитель, увлажняющее вещество, пластификатор, стабилизатор или эмульгатор, модифицирующий вязкость агент и растворитель. Некоторые компоненты композиции могут выполнять более, чем одну функцию.

Соединение формулы I (или его фармацевтически приемлемые соли или его N-оксиды) может быть растворимым в воде или нерастворимым. Водорастворимое соединение обычно составляет от 1 до 80 мас.%, более типично от 20 до 50 мас.% растворов. Менее растворимые соединения могут составлять меньшую часть композиции, как правило, до 30 мас.% растворов. Альтернативно, соединение формулы I может быть в форме многочастичных шариков.

Пленкообразующий полимер может быть выбран из натуральных полисахаридов, белков или синтетических гидроколоидов и, как правило, присутствует в диапазоне от 0,01 до 99 мас.%, более типично в диапазоне от 30 до 80 мас.%.

Другие возможные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизаторы и усилители вкуса, консерванты, стимуляторы слюноотделения, охлаждающие агенты, соразтворители (включая масла), смягчающие вещества, образующие объем агенты, противовспенивающие агенты, поверхностно-активные вещества и агенты, маскирующие вкус.

Пленки согласно изобретению обычно получают путем высушивания выпариванием тонких водных пленок, нанесенных на подложку или бумагу, которые отслаиваются. Это может быть сделано в сушильной печи или туннеле, как правило, в комбинированном устройстве для нанесения покрытия на высушивание или путем сублимации или вакуумирования.

Твердые композиции для перорального введения могут быть сформулированы как композиции с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отложенное, замедленное, прерывистое, контролируемое, нацеленное и запрограммированное высвобождение.

Приемлемые композиции с модифицированным высвобождением для целей данного изобретения описаны в патенте США № 6106864. Подробнее о других приемлемых технологиях высвобождения, таких как дисперсии при высоких энергиях и осмотические частицы и частицы с покрытием, можно найти в Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298.

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) также могут быть введены непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Приемлемое парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшное, интратекальное, внутрижелудочковое, интрауретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное, внутрисуставное и подкожное. Приемлемые устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроигльчатые) инъекторы, безыгольчатые инъекторы и инфузионные технологии.

Парентеральные композиции, как правило, являются водными растворами, которые могут содержать наполнители, такие как соли, углеводы и буферные агенты (например, до pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более приемлемо сформированы в качестве стерильного неводного раствора или в виде сухой формы, которая будет использоваться в сочетании с приемлемым носителем, таким как стерильная, апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например, путем лиофилизации можно легко осуществить, используя стандартные фармацевтические методы, хорошо известные специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений формулы I (включая их фармацевтически приемлемые соли), используемых при приготовлении парентеральных растворов, может быть увеличена с помощью соответствующих методов формирования, таких как включение агентов, повышающих способность к растворению.

Композиции для парентерального введения могут быть сформулированы как композиции с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отложенное, замедленное, прерывистое, контролируемое, нацеленное и запрограммированное высвобождение. Таким образом, соединения по изобретению могут быть сформированы в виде суспензии или в виде твердой, полутвердой формы или тиксотропной жидкости для введения в качестве имплантированного депо, обеспечивающее модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких композиций включают стенты и полутвердые вещества, покрытые лекарственными средствами, и суспензии, содержащие микросферы поли(DL-молочной-когличевой кислоты) (PLGA), нагруженные лекарственным средством.

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) также могут быть введены местно, (внутрь) дермально или трансдермально через кожу или слизистую оболочку. Типичными композициями для этой цели являются гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присып-

ки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, бинты и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проникновения. См. например, Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci. 1999, 88, 955-958.

Другие средства местного введения включают введение с помощью электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза и микроигольчатые или безыгольчатые (например, Powderject™, Bioject™ и прочее) инъекторы.

Композиции для местного введения могут быть сформулированы как композиции с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отложенное, замедленное, прерывистое, контролируемое, нацеленное и запрограммированное высвобождение.

Соединения по данному изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) также могут быть введены интраназально или с помощью ингаляции, как правило, в виде сухого порошка (отдельно или в виде смеси, например в сухой смеси с лактозой, или в виде частицы смешанных компонентов, например, смешанной с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка, как аэрозольный спрей из контейнера под давлением, насоса, спрея, аэрозольного ингалятора (например, аэрозольного ингалятора с применением электрогидродинамики для получения мелкодисперсной жидкости) или небулайзера с или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, или в виде капель для носа. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, спрей, аэрозольный ингалятор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения (соединений) по изобретению, содержащего, например, этанол, водный этанол или приемлемый альтернативный агент для диспергирования, растворения или продолжения высвобождения активного агента, пропеллент(а) как растворителя и необязательное поверхностно-активное вещество, такое как сорбитантриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в виде сухого порошка или суспензии лекарственный продукт микронизируют до размера, приемлемого для доставки с помощью ингаляции (как правило, менее 5 мкм). Это может быть достигнуто каким-либо подходящим методом измельчения, таким как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритической жидкости с образованием наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или высушиванием, распылением.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуляторе могут быть сформированы таким образом, чтобы они содержали порошковую смесь соединения по изобретению, приемлемое порошковое основание, такое как лактоза или крахмал, и модификатор продуктивности, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата. Другие приемлемые наполнители включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Приемлемая композиция в виде раствора для использования в аэрозольном ингаляторе с помощью электрогидродинамики для получения мелкодисперсной жидкости может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на нажатие, а объем нажатия может варьировать от 1 до 100 мкл. Типичная композиция может содержать соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Приемлемые ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к тем композициям по изобретению, которые предназначены для введения с помощью ингаляции/интраназального введения.

Композиции для введения с помощью ингаляции/интраназального введения могут быть сформулированы как композиции с немедленным и/или модифицированным высвобождением, используя, например, PGLA. Композиции с модифицированным высвобождением включают отложенное, замедленное, прерывистое, контролируемое, нацеленное и запрограммированное высвобождение.

В случае ингалятора сухого порошка и аэрозолей единица дозирования определяется с помощью клапана, доставляющего дозированное количество. Элементы согласно изобретению, как правило, предназначены для ввода дозированной дозы или "впрыскивания", содержащие от 0,01 до 100 мг соединения формулы I. Общая суточная доза, как правило, составляет от 1 мкг до 200 мг, которую можно вводить в одной дозе или, как правило, в виде разделенных доз в течение дня.

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) могут быть введены ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или спринцовки. Какао-масло является стандартной основой для суппозиториев, но при необходимости могут быть использованы различные альтернативы.

Композиции для ректального/вагинального введения могут быть сформулированы как композиции с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высво-

бождением включают отложенное, замедленное, прерывистое, контролируемое, нацеленное и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению (включая фармацевтически приемлемые соли) также могут быть введены непосредственно в глаз или ухо, как правило, в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, рН-скорректированном, стерильном соляном растворе. Другие композиции, приемлемые для введения в глаз и ухо, включают мази, гели, биodeградирующие (например, гелевые губки, рассасывающиеся, коллаген) и небиodeградирующие (например, силикон) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и крупнодисперсные или везикулярные системы, такие как нисомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно связанная полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза или гетерополисахаридный полимер, например гелановая камедь, могут быть включены вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие композиции также могут быть доставлены путем ионтофореза.

Композиции для введения в глаз/ухо могут быть сформулированы как композиции с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отложенное, замедленное, прерывистое, контролируемое, нацеленное и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными структурами, такими как циклодекстрин и его приемлемые производные или полиэтиленгликольсодержащие полимеры, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения в каком-либо из вышеупомянутых способов введения.

Найдено, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин, например, как правило, полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и комплексы невключения. В качестве альтернативы непосредственному комплексообразованию с лекарственным средством циклодекстрин может использоваться в качестве вспомогательной добавки, т.е. как носитель, разбавитель или солиubilизатор. Чаще всего для этих целей применяются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в международных заявках на патенты WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148.

Поскольку данное изобретение имеет аспект, относящийся к лечению заболевания/состояний, описанных в данном документе, комбинацией активных ингредиентов, которые могут быть введены отдельно, то изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в наборе. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение формулы I, его пролекарства или соль такого соединения или пролекарства и второе соединение, как описано выше. Комплект содержит средства для хранения отдельных композиций, такие как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Как правило, набор содержит инструкцию по введению отдельных компонентов. Набор является особенно предпочтительным, когда отдельные компоненты, например, вводятся в различных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводятся в различных интервалах дозирования или когда изменение дозировки отдельных компонентов комбинации является необходимым требованием врача, назначающего препарат.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко применяются для упаковки фармацевтических единиц лекарственных форм (таблетки, капсулы и т.д.). Блистерные упаковки, как правило, состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой из прозрачного пластического материала. В процессе упаковки в пластиковой фольге образуются выемки. Выемки имеют размер и форму таблеток или капсул для упаковки. Далее таблетки или капсулы помещают в выемки, а лист относительно жесткого материала герметизируют против пластиковой фольги на лицевой стороне фольги, противоположной направлению, в котором были изготовлены выемки. В результате таблетки или капсулы герметизируются в выемках между пластиковой фольгой и листом. В некоторых вариантах осуществления прочность листа такова, что таблетки или капсулы можно удалить из блистерной упаковки путем нажатия вручную на выемки, при этом в листе на месте выемки образуется отверстие. Таблетку или капсулу затем можно удалить через указанное отверстие.

Может быть предпочтительным предоставлять памятку на наборе, например, в виде цифр рядом с таблетками или капсулами, при этом цифры соответствуют дням схемы приема лекарственного средства, в которые указанные таблетки или капсулы необходимо принимать. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на карте, например, в следующей форме "Первая неделя, Понедельник, Вторник и др. ... Вторая неделя, Понедельник, Вторник, ..." и т.п. Другие варианты памятки будут очевидными. "Суточная доза" может быть одной таблеткой или капсулой или несколькими таблетками или капсулами, которые нужно употреблять в определенный день. Кроме того, суточная доза соединения формулы I может состоять из одной таблетки или капсулы, тогда как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Памятка должна это отображать.

В другом конкретном варианте осуществления изобретения предусмотрен дозатор, предназначен-

ный для выдачи суточных доз единоразово в порядке их назначения. Например, дозатор оборудован вспомогательной памяткой для того, чтобы облегчить соблюдение схемы приема. Примером такой памятки является механический счетчик, указывающий количество суточных доз, которые были выданы. Другим примером такой памятки является микрочипное запоминающее устройство с питанием от аккумуляторной батареи, соединенное с жидкокристаллическим устройством считывания или звуковым сигнальным устройством напоминания, который, например, считывает дату последней суточной дозы и/или напоминает, когда последующая доза должна быть взята.

Изобретение будет более подробно описано в виде конкретных примеров. Приведенные ниже примеры предоставлены для иллюстративных целей и не имеют своей целью ограничивать изобретение каким-либо образом. Специалисты в данной области техники легко смогут определить различные некритические параметры, которые можно изменить или модифицировать, из получения по сути аналогичных результатов. Дополнительные соединения, входящие в объем данного изобретения, могут быть получены, используя способы, проиллюстрированные в приведенных примерах, отдельно или в комбинации со способами, общеизвестными в данной области техники. В следующих примерах и получениях "ДМСО" означает диметилсульфоксид, "N" при ссылке на концентрацию означает нормальный, "M" означает молярный, "мл" означает миллилитр, "ммоль" означает миллимоль, "мкмоль" означает мкмоль, "экв." означает эквивалент, "°C" означает градус Цельсия, "МГц" означает мегагерц, "ВЭЖХ" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

### Примеры

Ниже проиллюстрирован синтез различных соединений по данному изобретению. Дополнительные соединения, входящие в объем данного изобретения, могут быть получены, используя способы, проиллюстрированные в приведенных примерах, отдельно или в комбинации со способами, общеизвестными в данной области.

Эксперименты, как правило, проводились в инертной атмосфере (азот или аргон), особенно в тех случаях, когда использовались чувствительные к кислороду или влажности реагенты или промежуточные соединения. Коммерческие растворители и реагенты, как правило, используют без дополнительной очистки. При необходимости, используют безводные растворители, как правило, продукты AcroSeal® из продуктов Acros Organics или DriSolv® от EMD Chemicals. В других случаях коммерческие растворители пропускали через колонки, наполненные молекулярными ситами 4 Å, пока не были достигнуты следующие стандарты качества для воды: а) <100 ч./млн для дихлорметана, толуола, N,N-диметилформамин и тетрагидрофурана; б) <180 ч./млн для метанола, этанола, 1,4-диоксана и диизопропиламина. Для очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывали металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами и перегоняли непосредственно перед применением.

Продукты, как правило, сушили под вакуумом, а затем подвергали дальнейшим реакциям или передавали на биологическое тестирование. Масс-спектрометрические данные приведены с использованием жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХМС), химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) или газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХМС). Химические сдвиги для данных ядерного магнитного резонанса (ЯМР) выражены в частях на миллион (ч./млн, δ), относящихся к остаточным пикам из используемых дейтерированных растворителей. В некоторых примерах хиральное разделение проводили для разделения энантиомеров или диастереомеров определенных соединений по настоящему изобретению (в некоторых примерах разделенные энантиомеры обозначены как ENT-1 и ENT-2 или разделенные диастереомеры обозначены как DIAST-1 и DIAST 2, соответственно с порядком их элюирования). В некоторых примерах оптическое вращение энантиомера измеряли с помощью поляриметра. Соответственно его наблюдаемым данным вращения (или его специфическим данным вращения) энантиомер с вращением по часовой стрелке обозначают как (+)-энантиомер, а энантиомер с вращением против часовой стрелки обозначают как (-)-энантиомер. Рацемические соединения обозначены наличием (+/-) рядом со структурой; в этих случаях указанная стереохимия является относительной (а не абсолютной) конфигурацией заместителей соединения.

Реакции, происходящие с использованием детектируемых промежуточных соединений, обычно сопровождалась ЖХМС, что позволяет достичь полного преобразования перед добавлением следующих реагентов. Для синтезов, ссылающихся на процедуры в других примерах или способах, условия реакции (время реакции и температура) могут меняться. В целом за реакциями следовала тонкослойная хроматография или масс-спектрометрия и, при необходимости, подвергали обработке. Очистка может меняться между экспериментами: в целом, растворители и соотношение растворителей, используемых для элюентов/градиентов, были выбраны для обеспечения соответствующего R<sub>f</sub> или времени удержания.

С целью ясности стереохимия заместителей на 3-азабицикло[3.1.0]гексильном скелете в примерах и промежуточных соединениях в данном описании указана с использованием номенклатуры Chemical Abstracts. Стереохимия других соединений в примерах и промежуточных соединениях в данном описании указана с помощью номенклатуры IUPAC.

Сокращения:

BOC - трет-бутоксикарбонил,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

NADP - никотинамид аденин динуклеотид фосфат,

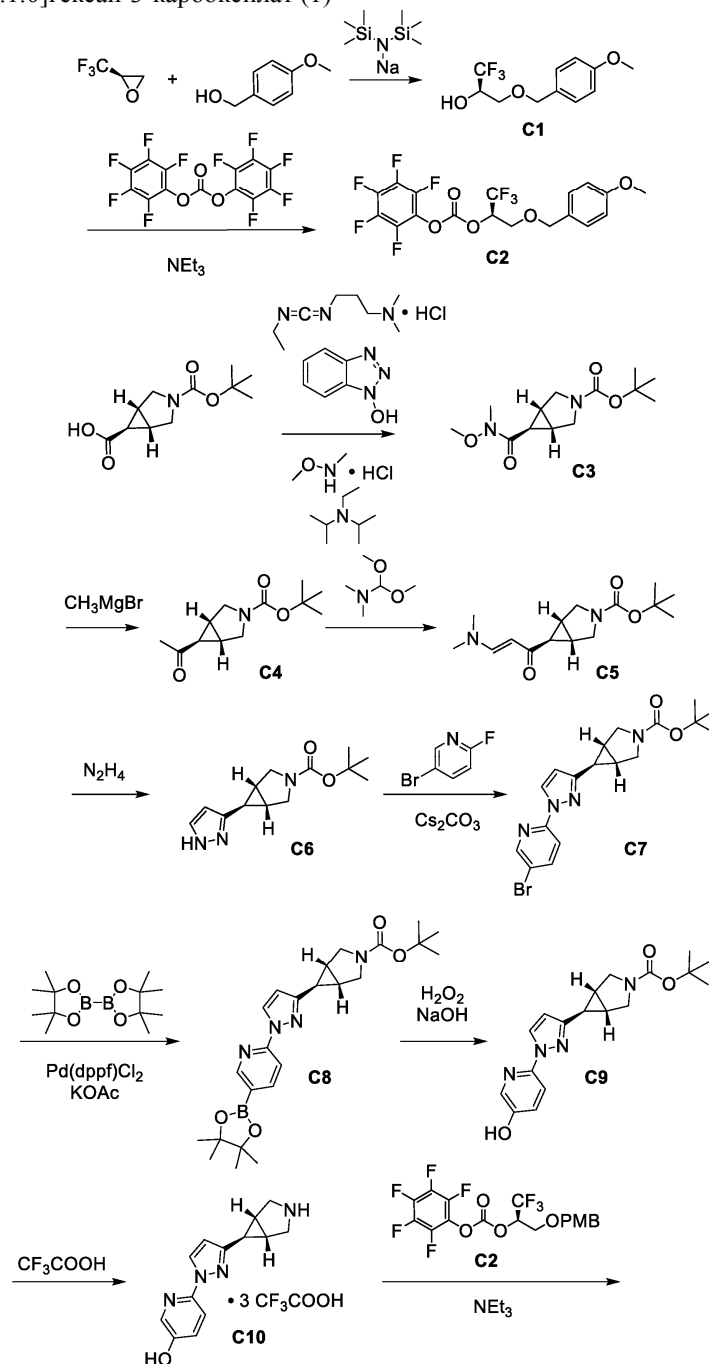
PMB - параметоксibenзил (или 4-метоксibenзил),

p-TsOH - паратолуолсульфокислота, 4-метилбензолсульфокислота,

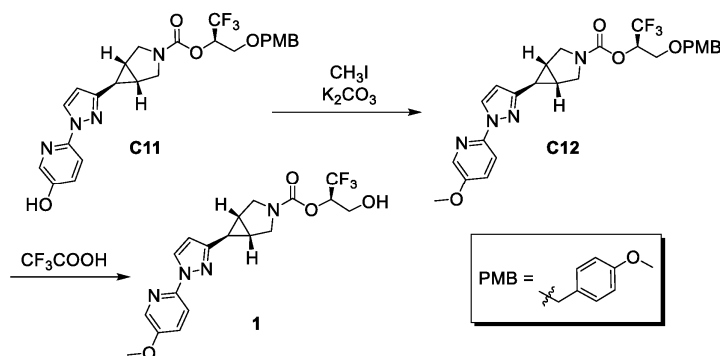
фунт/кв.дюйм - фунт на квадратный дюйм.

Пример 1.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил-(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (1)







Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ола (C1).

(4-Метоксифенил)метанол (98%, 1,14 мл, 8,96 ммоль) медленно добавляли в охлажденный до 0°C раствор бис-(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (1,0 М, 8,9 мл, 8,9 ммоль) в колбе для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения. После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, с помощью шприца добавляли (2R)-2-(трифторметил)оксиран (500 мг, 4,46 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и колбу герметизировали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой; смесь экстрагировали дважды трет-бутил метиловым эфиром и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 60% этилацетата в гептане) получали продукт в виде масла бледно-желтого цвета. Выход: 1,09 г, 4,36 ммоль, 98%.

ГХМС  $m/z$  250,1  $[\text{M}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,26 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,91 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,36 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,21-4,09 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,58 (дд, половина картины АВХ сигнала,  $J=10,6$ , 4,5 Гц, 1H), 3,48 (дд, половина картины АВХ сигнала,  $J=10,5$ , 6,3 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез пентафторфенил (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил карбоната (C2).

бис-(Пентафторфенил)карбонат (1,33 г, 3,37 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C1 (929 мг, 3,71 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). По каплям добавляли триэтиламин (1,71 г, 16,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Полученный в результате раствор C2 использовали непосредственно на стадии 11. Для дальнейших описанных в данном документе синтезов, в которых используют C2, данное вещество получали в соответствующем размере и реакционный раствор C2 использовали непосредственно в реакции соединения.

Стадия 3. Синтез трет-бутил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C3).

1-[3-(Диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (10,1 г, 52,7 ммоль) и 1H-бензотриазол-1-ол (7,13 г, 52,8 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (8,00 г, 35 ммоль) в дихлорметане (80 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор N-метоксиметанамина гидрохлорида (6,87 г, 70,4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (13,6 г, 105 ммоль) в дихлорметане (50 мл) в течение периода времени 10 мин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 2 ч. После добавления воды (100 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (3 $\times$ 100 мл) и объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде масла светло-желтого цвета. Выход: 9,46 г, 35,0 ммоль, 100%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,72 (с, 3H), 3,64 (д, половина АВ квартета,  $J=11,2$  Гц, 1H), 3,55 (д, половина АВ квартета,  $J=11,0$  Гц, 1H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,99-1,91 (ушир. с, 1H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C4).

Метилмагния бромид (3,0 М раствор в тетрагидрофуране; 23,3 мл, 69,9 ммоль) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор C3 (9,46 г, 35,0 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 1 ч, сразу после этого его гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 100 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде твердого вещества красного цвета. Выход: 7,82 г, 34,7 ммоль, 99%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,62 (д, половина АВ квартета, J=11,3 Гц, 1H), 3,53 (д, половина АВ квартета, J=11,3 Гц, 1H), 3,41-3,32 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,05-2,01 (м, 2H), 1,77 (дд, J=3,0, 2,9 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H).

Стадия 5. Синтез трет-бутил (1α,5α,6α)-6-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C5).

В раствор C4 (7,82 г, 34,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли N,N-диметилформамид диметилацеталь (12,4 г, 104 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь затем охлаждали, обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (3×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (90 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества красного цвета. Выход: 9,20 г, 32,8 ммоль, 94%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (д, J=12,7 Гц, 1H), 5,13 (д, J=12,7 Гц, 1H), 3,63 (д, половина АВ квартета, J=11,2 Гц, 1H), 3,54 (д, половина АВ квартета, J=11,0 Гц, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,15-2,93 (ушир. с, 3H), 2,93-2,70 (ушир. с, 3H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,60 (дд, J=2,9, 2,9 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 6. Синтез трет-бутил (1α,5α,6α)-6-(1H-пиразол-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C6).

Гидрат гидразина (1,97 г, 39,4 ммоль) добавляли в раствор C5 (9,20 г, 32,8 ммоль) в этаноле (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После концентрирования в вакууме, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюенты: 9%, затем 17%, затем 50% этилацетата в диэтиловом эфире) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 7,00 г, 28,1 ммоль, 86%.

ЖХМС m/z 193,8 [(M - 2-метилпроп-1-ен)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,01 (ушир. д, J=1,8 Гц, 1H), 3,78 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,69 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 2H), 1,90-1,83 (м, 2H), 1,80 (дд, J=3,4, 3,4 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 7. Синтез трет-бутил (1α,5α,6α)-6-[1-(5-бромпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (C7).

Смесь C6 (500 мг, 2,01 ммоль), 5-бром-2-фторпиридина (529 мг, 3,01 ммоль) и карбоната цезия (1,96 г, 6,02 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) перемешивали в микроволновом реакторе при 160°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем объединяли с двумя аналогичными реакционными смесями, полученными в результате проведения реакций с C6 (500 мг, 2,01 ммоль и 350 мг, 1,40 ммоль), добавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл); объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,25 г, 3,08 ммоль, 57%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (дд, J=2,4, 0,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,80 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 6,16 (д, J=2,6 Гц, 1H), 3,80 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,72 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,52-3,42 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,85 (дд, J=3,5, 3,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 8. Синтез трет-бутил (1α,5α,6α)-6-{1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксилиролан-2-ил)пиридин-2-ил]-1H-пиразол-3-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C8).

В суспензию C7 (1,00 г, 2,47 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксилиролан (940 мг, 3,70 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладий(II) (181 мг, 0,247 ммоль) и ацетат калия (726 мг, 7,40 ммоль) и смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 120°C, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,02 г, 2,25 ммоль, 91%.

ЖХМС m/z 453,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73-8,69 (м, 1H), 8,48 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,81 (д, J=11 Гц, 1H), 3,73 (д, J=11 Гц, 1H), 3,53-3,42 (м, 2H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,87 (дд, J=3,3, 3,3 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,37 (с, 12H).

Стадия 9. Синтез трет-бутил (1α,5α,6α)-6-[1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C9).

В охлажденную до 0°C смесь C8 (1,02 г, 2,25 ммоль) в тетрагидрофуране и воде (смесь 1:1, 80 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (6 M, 1 мл, 6 ммоль), затем добавляли перекись водорода (30% раствор в воде, 0,77 г, 6,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 12 ч, сразу после этого ее гасили водным раствором тиосульфата натрия, подкисляли до pH 6 водной соляной кислотой и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением продукта в виде твердого вещества белого

го цвета. Выход: 742 мг, 2,17 ммоль, 96%.

ЖХМС  $m/z$  343,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,26 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J=2,9$ , 0,5 Гц, 1H), 7,67 (дд,  $J=8,8$ , 0,5 Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J=8,8$ , 2,9 Гц, 1H), 6,21 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 3,69 (д,  $J=10,9$  Гц, 2H), 3,52-3,42 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,75 (дд,  $J=3,5$ , 3,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 10. Синтез 6-{3-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]-1H-пиразол-1-ил}пиридин-3-ол, соли трис-(трифторуксусной кислоты) (C10).

Раствор C9 (742 мг, 2,17 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали на ледяной бане и затем обрабатывали трифторуксусной кислотой (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C, сразу после этого ее концентрировали в вакууме, получая продукт (1,27 г) в виде смолистого вещества желтого цвета.

ЖХМС  $m/z$  243,0  $[M+H]^+$ .

Стадия 11. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C11).

Триэтиламин (1,10 г, 10,9 ммоль) медленно добавляли в охлажденный до 0°C раствор C10 (из предыдущей стадии, 1,27 г,  $\leq 2,17$  ммоль) в ацетонитриле (20 мл), сразу после этого смесь перемешивали в течение 1 ч. Соединение C2 [со стадии 2, в виде неочищенной реакционной смеси в ацетонитриле (30 мл); ~1,6 г, 3,4 ммоль] добавляли в охлажденную до 0°C реакционную смесь, которую затем перемешивали при 28°C в течение 18 ч. Смесь затем охлаждали на бане лед-вода и медленно обрабатывали второй партией C2 (~0,74 г, 1,6 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при 25°C, реакционную смесь концентрировали в вакууме; остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. С помощью анализа  $^1H$  ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. Выход: 430 мг, 0,83 ммоль, 38% за две стадии.

ЖХМС  $m/z$  519,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,29-8,25 (м, 1H), 7,93 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), [7,69 (д,  $J=8,8$  Гц) и 7,68 (д,  $J=8,9$  Гц), общий 1H], 7,32 (дд,  $J=8,8$ , 2,9 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,95-6,88 (м, 2H), [6,24 (д,  $J=2,5$  Гц) и 6,20 (д,  $J=2,5$  Гц), общий 1H], 5,53-5,40 (м, 1H), [4,56 (д, половина АВ квартета,  $J=11,4$  Гц) и 4,54 (д, половина АВ квартета,  $J=11,5$  Гц), общий 1H], 4,46 (д, половина АВ квартета,  $J=11,5$  Гц, 1H), 3,84-3,68 (м, 4H), [3,79 (с) и 3,73 (с), общий 3H], 3,60-3,53 (м, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H), [1,77 (дд,  $J=3,5$ , 3,4 Гц) и 1,74 (дд,  $J=3,5$ , 3,3 Гц), общий 1H].

Стадия 12. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C12).

В охлажденный до 0°C раствор C11 (90,0 мг, 0,174 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли карбонат калия (36 мг, 0,26 ммоль) и йодметан (25,9 мг, 0,182 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 2 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. С помощью анализа  $^1H$  ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. Выход: 86 мг, 0,16 ммоль, 92%.

ЖХМС  $m/z$  533,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,33 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J=9,0$ , 2,9 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 6,94-6,86 (м, 2H), [6,14 (д,  $J=2,3$  Гц) и 6,13 (д,  $J=2,4$  Гц), общий 1H], 5,54-5,43 (м, 1H), [4,57 (д, половина АВ квартета,  $J=11,7$  Гц) и 4,56 (д, половина АВ квартета,  $J=11,7$  Гц), общий 1H], 4,48 (д, половина АВ квартета,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,92-3,65 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), [3,81 (с) и 3,78 (с), общий 3H], 3,64-3,53 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 2H), 1,89-1,82 (м, 1H).

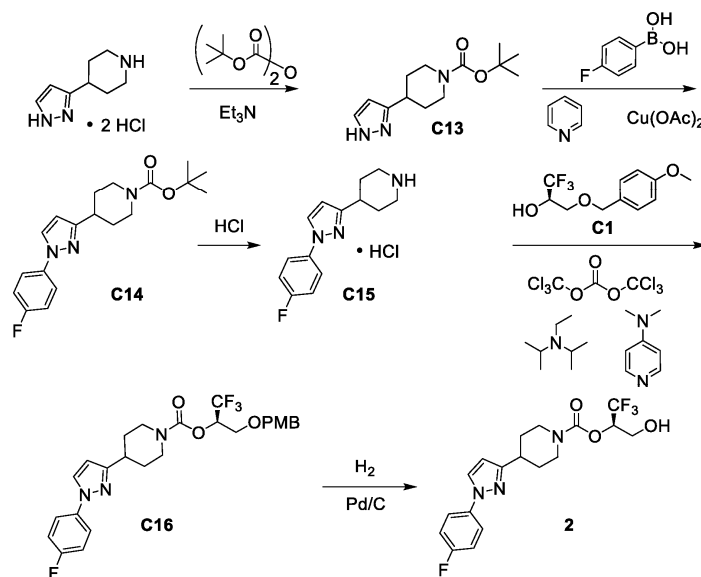
Стадия 13. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1).

Трифторуксусную кислоту (1 мл) медленно добавляли в охлажденный до 0°C раствор C12 (114 мг, 0,214 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 26°C в течение 30 мин, сразу после этого ее охлаждали на ледяной бане и медленно обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир:этилацетат) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. С помощью  $^1H$  ЯМР анализа, было определено, что вещество было смесью ротамеров. Выход: 65 мг, 0,16 ммоль, 75%.

ЖХМС  $m/z$  413,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,32 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,51 (дд,  $J=9,0$ , 3,0 Гц, 1H), [6,26 (д,  $J=2,6$  Гц) и 6,25 (д,  $J=2,8$  Гц), общий 1H], 5,34-5,24 (м, 1H), 3,94-3,74 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 3,70-3,57 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 2H), [1,86 (дд,  $J=3,6$ , 3,5 Гц), 1,79 (дд,  $J=3,5$ , 3,4 Гц), общий 1H].

Пример 2.  
(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-(1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (C13).

В охлажденную до 0°C смесь 4-(1Н-пиразол-3-ил)пиперидина, дигидрохлоридной соли (11,3 г, 50,4 ммоль) и триэтиламина (20,4 г, 202 ммоль) в дихлорметане (250 мл) медленно добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (11,0 г, 50,4 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 17 до 80% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде смолистого вещества светло-желтого цвета. Выход: 9,50 г, 37,8 ммоль, 75%.

ЖХМС  $m/z$  195,8 [(M - 2-метилпроп-1-ен)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,50 (ушир. с, 1H), 6,12 (ушир. с, 1H), 4,30-4,03 (ушир. с, 2H), 2,96-2,73 (м, 3H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,73-1,55 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 4-[1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (C14).

В смесь C13 (700 мг, 2,78 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (429 мг, 3,07 ммоль) и молекулярных сит 4Å (1,0 г) в сухом дихлорметане (40 мл) добавляли пиридин (441 мг, 5,58 ммоль) и ацетат меди(II) (759 мг, 4,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре на открытом воздухе и затем фильтровали. Фильтрат выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл); объединенные органические слои промывали последовательно водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: 25% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 700 мг, 2,0 ммоль, 72%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,05 (ушир. д, J=2,5 Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,37 (ушир. д, J=2,5 Гц, 1H), 4,19-4,10 (м, 2H), 3,02-2,85 (м, 3H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,71-1,58 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперидина, гидрохлоридной соли (C15).

Раствор хлорида водорода в этилацетате (4 М, 10 мл, 40 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C14 (700 мг, 2,0 ммоль) в этилацетате (10 мл). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре (18°C), ее концентрировали в вакууме с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Данное вещество использовали без дополнительной очистки. Выход: 560 мг, предполагаемый количественный.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,13-8,10 (м, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,44-6,42 (м, 1H), 3,49 (дд, J=13, 4, 4 Гц, 2H), 3,22-3,07 (м, 3H), 2,31-2,22 (м, 2H), 2,06-1,93 (м, 2H).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-[1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (C16).

В охлажденный до 0°C раствор бис-(трихлорметил)карбоната (27,2 мг, 91,6 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли C1 (69,4 мг, 0,277 ммоль), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (36 мг, 0,28 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (2,0 мг, 16 мкмоль). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение 7 ч, ее охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором C15 (100 мг, 0,408 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (72 мг, 0,56 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 15°C в течение 16 ч, сразу после этого ее разбавляли ди-

хлорметаном (10 мл) и последовательно промывали водой (3×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматографией на силикагеле (элюент: 20% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде бесцветного масла, которое не было чистым, как определено с помощью анализа  $^1\text{H}$  ЯМР. Выход: 90 мг,  $\leq 0\%$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ), характеристические пики:  $\delta$  8,04 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,20 (ушир. дд,  $J=8,8$ , 8,8 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,15-2,92 (м, 3H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 2H).

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2).

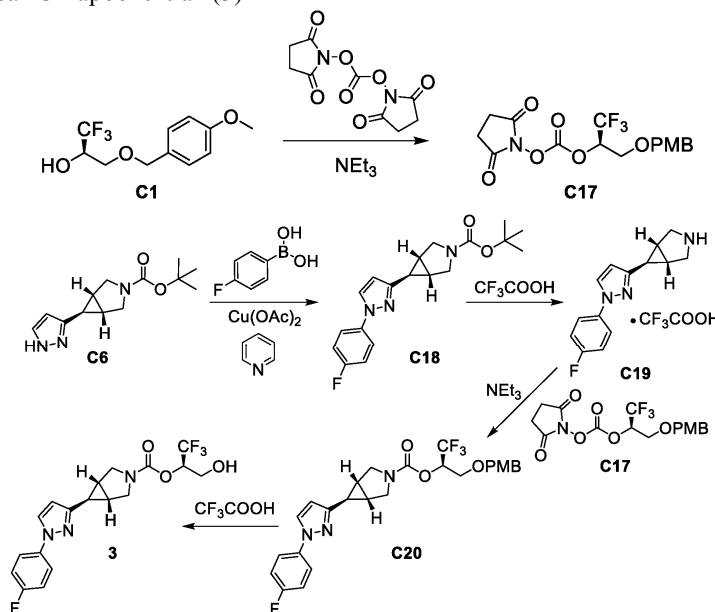
В раствор C16 (50 мг, 96 мкмоль) в этаноле (50 мл) добавляли палладий на угле (30 мг) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в атмосфере водорода (40 фунт/кв.дюйм) в течение 6 ч. Смесь затем фильтровали через прокладку с диатомовой землей и фильтрат концентрировали в вакууме; очисткой с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 25% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 15 мг, 37 мкмоль, 38%.

ЖХМС  $m/z$  402,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,06 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,21 (ушир. дд,  $J=9,0$ , 8,4 Гц, 2H), 6,38 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 5,32 (дквд,  $J=7,7$ , 4 Гц, 1H), 4,29-4,16 (ушир. м, 2H), 3,89 (ушир. дд, половина картины ABX сигнала,  $J=12,5$ , 4 Гц, 1H), 3,79 (ушир. дд, половина картины ABX сигнала,  $J=12,4$ , 6,9 Гц, 1H), 3,19-3,0 (м, 2H), 2,98 (тт,  $J=11,5$ , 4 Гц, 1H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,85-1,61 (ушир. м, 2H).

Пример 3.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил-(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (3)



Стадия 1. Синтез 1-[[[(2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил]окси]карбонил]-пирролидин-2,5-диона (C17).

В раствор C1 (701 мг, 2,80 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (850 мг, 8,40 ммоль) и 1,1'-[карбонил-бис-(окси)]дипирролидин-2,5-дион (717 мг, 2,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 25°C, затем непосредственно использовали на стадии 4. Для дальнейших описанных в данном документе синтезов, в которых используют C17, данное вещество получали в соответствующем размере и реакционный раствор C17 использовали непосредственно в реакции соединения.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (C18).

В охлажденный до 15°C раствор C6 (4,0 г, 16 ммоль) в дихлорметане (300 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (2,92 г, 20,9 ммоль), ацетат меди(II) (4,37 г, 24,1 ммоль), пиридин (3,81 г, 48,2 ммоль) и молекулярные сита 4Å (0,5 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 30°C, сразу после этого ее промывали водным раствором гидроксида аммония (100 мл). Этот водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 25% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 3,3 г, 9,6 ммоль, 60%.

ЖХМС  $m/z$  287,8 [(M - 2-метилпроп-1-ен)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,12 (ушир. дд, J=8,9, 8,4 Гц, 2H), 6,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,80 (д, половина АВ квартета, J=11,0 Гц, 1H), 3,71 (д, половина АВ квартета, J=10,9 Гц, 1H), 3,52-3,42 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,85 (дд, J=3,4, 3,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез (1α,5α,6α)-6-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексана, трифторацетатной соли (C19).

Смесь C18 (1,0 г, 2,9 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при 15°C, сразу после этого ее концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с трет-бутил метиловым эфиром (10 мл) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета, который непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХМС  $m/z$  243,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (1α,5α,6α)-6-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0] гексан-3-карбоксилата (C20).

В охлажденный до 15°C раствор C17 [реакционная смесь со стадии 1; ≤2,80 ммоль в дихлорметане (20 мл)] добавляли раствор C19 (из предыдущей стадии, ≤2,9 ммоль) и триэтиламина (566 мг, 5,59 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 18°C, сразу после этого ее концентрировали в вакууме. Очисткой с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде смолистого вещества. С помощью анализа <sup>1</sup>H ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. Выход: 900 мг, 1,7 ммоль, 61% за две стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,62-7,57 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,13 (ушир. дд, J=8,9, 8,3 Гц, 2H), 6,93-6,88 (м, 2H), [6,19 (д, J=2,4 Гц) и 6,16 (д, J=2,4 Гц), общий 1H], 5,53-5,43 (м, 1H), 4,60-4,54 (м, 1H), 4,48 (д, половина АВ квартета, J=11,7 Гц, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 2H), [3,82 (с) та 3,79 (с), общий 3H], 3,73-3,65 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,87-1,82 (м, 1H).

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1α,5α,6α)-6-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (3).

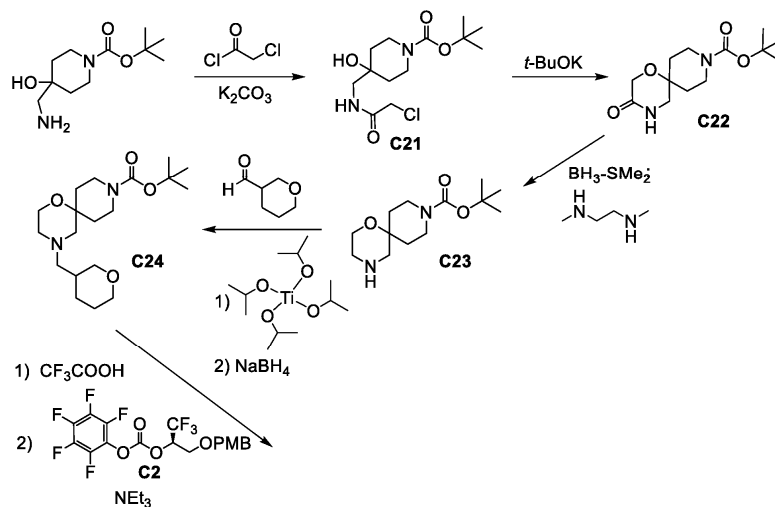
Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли в раствор C20 (890 мг, 1,7 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 15°C. Затем ее медленно выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 440 мг, 1,1 ммоль, 65%.

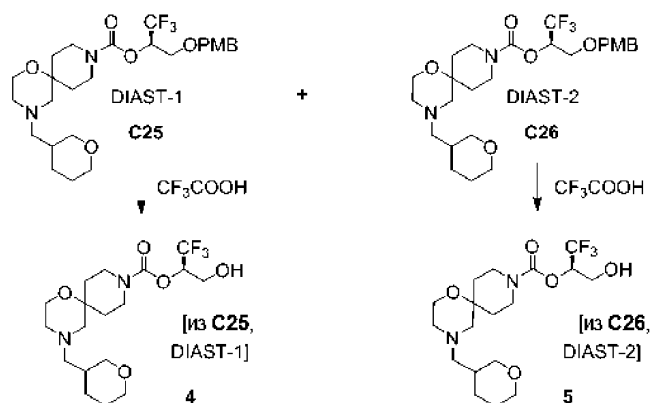
ЖХМС  $m/z$  399,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,13 (дд, J=8,7, 8,5 Гц, 2H), 6,21-6,17 (м, 1H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,93-3,80 (м, 3H), 3,67-3,58 (м, 2H), 2,38-2,27 (ушир. м, 1H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,90-1,84 (м, 1H).

Примеры 4 и 5.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат [из C25, DIAST-1] (4) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат [из C26, DI-AST-2] (5)





Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-[[хлорацетил]амино]метил}-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (C21).

Раствор карбоната калия (1,32 кг, 9,55 моль) в воде (11 л) добавляли в раствор трет-бутил 4-(аминометил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (1,10 кг, 4,78 моль) в этилацетате (11 л). Смесь охлаждали до 0°C и затем по каплям обрабатывали хлорацетил хлоридом (595 г, 5,27 моль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 25°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 л) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, растиранием в порошок остатка с трет-бутил метиловым эфиром (10 л) получали продукт (1040 г). Фильтрат после растирания концентрировали и растирали в порошок со смесью трет-бутил метилового эфира и петролейного эфира (1:1; 300 мл) с получением дополнительного продукта (123 г) в виде твердого вещества белого цвета. Объединенный выход: 1,16 кг, 3,78 моль, 79%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (ушир. т, J=5 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,88-3,70 (ушир. м, 2H), 3,43-3,28 (ушир. с, 2H), 3,20 (ушир. дд, J=11, 11 Гц, 2H), 2,71 (с, 1H), 1,62-1,46 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 3-оксо-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C22).

Данную реакцию проводили в двух аналогичных партиях. В раствор C21 (540 г, 1,76 моль) в 2-пропанол (20 л) добавляли трет-бутоксид калия (1,98 кг, 17,6 моль) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток разделяли между этилацетатом (15 л) и водой (20 л). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×15 л) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растирали в порошок с трет-бутил метиловым эфиром (2 л) при 25°C в течение 3 ч с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Объединенный выход с двух партий: 540 г, 2,00 ммоль, 57%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,78-6,59 (ушир. м, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,96-3,74 (ушир. с, 2H), 3,24 (д, J=2,6 Гц, 2H), 3,11 (ушир. дд, J=12, 12 Гц, 2H), 1,89 (ушир. д, J=13 Гц, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C23).

Данную реакцию проводили в 12 партиях, как приведено ниже. Комплекс боран-диметилсульфида (10 М в диметилсульфиде, 75 мл, 750 ммоль) по каплям добавляли в раствор C22 (50 г, 180 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 л). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником (70°C) в течение 6 ч и затем оставляли перемешиваться при 25°C в течение 10 ч. Смесь затем гасили метанолом (500 мл), перемешивали в течение 30 мин при 25°C и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате белое твердое вещество растворяли в метаноле (1 л), обрабатывали N,N'-диметилэтан-1,2-диамином (65 г, 740 ммоль) и нагревали при кипении с обратным холодильником (70°C) в течение 16 ч. 12 реакционных смесей объединяли и концентрировали в вакууме с получением масла светло-желтого цвета; данное масло растворяли в дихлорметане (4 л), промывали водным раствором хлорида аммония (4×2 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растирали в порошок с петролейным эфиром (500 мл) при 25°C в течение 30 мин с получением продукта (304 г) в виде твердого вещества белого цвета. Фильтрат после растирания концентрировали в вакууме и остаток растирали в порошок с петролейным эфиром (200 мл) при 25°C в течение 36 ч, получая дополнительный продукт (135 г) в виде твердого вещества белого цвета. Объединенный выход: 439 г, 1,71 моль, 77%.

ЖХМС m/z 257,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,85-3,59 (м, 4H), 3,14 (ушир. дд, J=11, 11 Гц, 2H), 2,84 (дд, J=4,9, 4,6 Гц, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,02-1,84 (ушир. м, 2H), 1,47-1,33 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил 4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]-ундекан-9-карбоксилата (C24).

Изопропоксид титана(IV) (998 мг, 3,51 ммоль) добавляли в смесь C23 (300 мг, 1,17 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-3-карбальдегида (160 мг, 1,40 ммоль) в этаноле (10 мл) при 27°C и реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 15 ч. Смесь затем охлаждали до 0°C, обрабатывали боргидридом натрия (88,6 мг, 2,34 ммоль) и оставляли перемешиваться при 25°C в течение 4 ч. Медленно добавляли воду (10 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После объединения со смесью, полученной в результате реакции с малым объемом, которую проводили с C23 (50 мг, 0,20 ммоль), смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме, очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 5% метанола в дихлорметане) получали продукт в виде бесцветного масла. Исходное вещество C23 (200 мг) также восстанавливали, в виде смолистого вещества желтого цвета. Выход: 106 мг, 0,299 ммоль, 22% (51% на основе восстановленного исходного вещества).

ЖХМС  $m/z$  355,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,96-3,88 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,79-3,58 (м, 4H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,19-3,04 (м, 3H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,26-2,19 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 3H), 1,98-1,73 (м, 5H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,44-1,34 (м, 2H).

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата, DIAST 1 (C25) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата, DIAST2 (C26).

Раствор C24 (106 мг, 0,299 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 50 мин, сразу после этого ее концентрировали в вакууме с получением 4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана, соли бис-трифторуксусной кислоты в виде масла желтого цвета (100 мг). Данное вещество помещали в ацетонитрил (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (151 мг, 1,49 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение нескольких минут, сразу после этого по каплям добавляли C2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,49 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при 0°C в течение нескольких минут и затем оставляли перемешиваться при 25°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали дополнительным C2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,22 ммоль). Реакционную смесь снова перемешивали в течение нескольких минут при 0°C, затем оставляли перемешиваться при 25°C еще в течение 15 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток подвергали препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением смеси диастереомерных продуктов (100 мг). Диастереомеры разделяли с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 мкм; Мобильная фаза: 1:3 этанол/диоксид углерода). Соединением, которое элюировалось первым, было C25, полученный в виде смолистого вещества светло-желтого цвета. Выход: 50 мг, 94 мкмоль, 31%.

ЖХМС  $m/z$  531,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,28-7,23 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 6,89 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,53-5,44 (м, 1H), 4,51 (AB квартет, дублет со сдвигом в сторону слабого поля является уширенным,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=28$  Гц, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,45-3,36 (м, 1H), 3,28-3,16 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 2H), 1,47-1,35 (м, 2H).

Диастереомером, который элюируют вторым, был C26, также полученный в виде смолистого вещества светло-желтого цвета. Выход: 50 мг, 94 мкмоль, 31%.

ЖХМС  $m/z$  531,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,28-7,22 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 6,89 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,54-5,43 (м, 1H), 4,51 (AB квартет,  $J_{AB}=12$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=26$  Гц, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,29-3,16 (м, 2H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,36-2,28 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,46-1,34 (м, 2H).

Стадия 6. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата [из C25, DIAST-1] (4).

Трифторуксусную кислоту (1 мл) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор C25 (50 мг, 94 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 1:1 этилацетат/петролейный эфир) получали продукт в виде смолистого вещества светло-желтого цвета. Выход: 34,5 мг, 84,0 мкмоль, 89%.



ЖХМС  $m/z$  411,2  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,31-5,18 (ушир. м, 1H), 4,04-3,76 (м, 6H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,32-3,15 (м, 2H), 3,11 (ушир. дд,  $J=10$ , 10 Гц, 1H), 2,68-2,46 (ушир. м, 1H), 2,47-2,28 (м, 2H), 2,28-2,21 (м, 1H), 2,20-1,93 (м, 5H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,51-1,35 (м, 2H).

Стадия 7. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата [из C26, DIAST-2] (5).

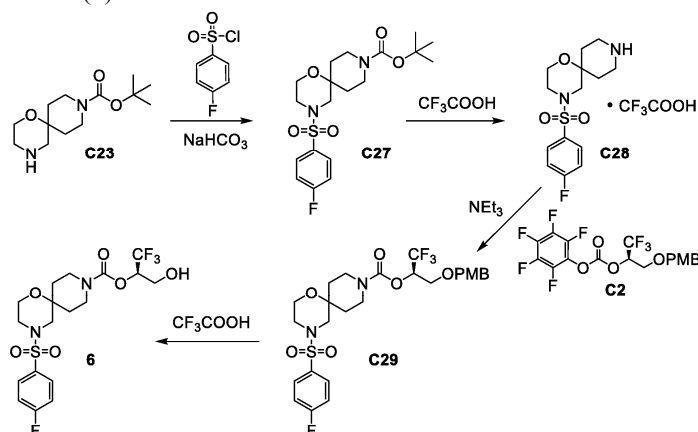
Соединение C26 преобразовывали в продукт, используя способ, описанный для синтеза 4 из C25. Продукт выделяли в виде смолистого вещества желтого цвета. Выход: 34,0 мг, 82,8 мкмоль, 88%.

ЖХМС  $m/z$  411,1  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,30-5,19 (ушир. м, 1H), 4,05-3,77 (м, 6H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,32-3,17 (м, 2H), 3,12 (ушир. дд,  $J=10$ , 10 Гц, 1H), 2,61-2,20 (м, 4H), 2,20-1,94 (м, 5H), 1,90-1,75 (м, 2H), 1,64-1,53 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,51-1,38 (м, 2H).

Пример 6.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (6)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C27).

4-Фторбензолсульфонил хлорид (4,18 г, 21,5 ммоль) порциями добавляли в смесь C23 (5,0 г, 20 ммоль), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (55 мл) и дихлорметана (195 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, сразу после этого водный слой экстрагировали дважды дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) получали продукт в виде пенообразного вещества белого цвета.

Выход: 8,4 г, 20 ммоль, количественный.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79-7,73 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 3,8-3,66 (м, 2H), 3,79 (дд,  $J=5,0$ , 5,0 Гц, 2H), 3,19-3,08 (м, 2H), 3,08-2,89 (м, 2H), 2,89-2,67 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана, соли трифторуксусной кислоты (C28).

Трифторуксусную кислоту (15 мл) медленно добавляли в раствор C27 (3,16 г, 7,62 ммоль) и дихлорметана (38 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, ее концентрировали в вакууме с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС  $m/z$  315,4  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81-7,75 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 3,81 (ушир. дд,  $J=5,1$ , 4,7 Гц, 2H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,33-3,21 (м, 2H), 3,04 (ушир. дд,  $J=4,9$ , 4,7 Гц, 2H), 2,86 (с, 2H), 2,24 (ушир. д,  $J=14,4$  Гц, 2H), 1,82 (ддд,  $J=14,8$ , 13,3, 4,5 Гц, 2H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C29).

Триэтиламин (5,3 мл, 38 ммоль) добавляли в охлажденный до  $0^\circ\text{C}$  раствор C28 (из предыдущей стадии,  $\leq 7,62$  ммоль) в ацетонитриле (40 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при  $0^\circ\text{C}$  в течение нескольких минут, сразу после этого по каплям добавляли C2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 9,9 ммоль). Температуру поддерживали на  $0^\circ\text{C}$  в течение нескольких минут и затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 дней. Растворители удаляли в вакууме и остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в гептане) с получением продукта в виде пенообразного вещества белого цвета.

Выход: 3,9 г, 6,6 ммоль, 87% за две стадии.

ЖХМС  $m/z$  635,5  $[(M + HCOOH) - H^+]$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79-7,73 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 4H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 6,96-6,85 (м, 2H), 5,54-5,43 (м, 1H), 4,51 (AB кватер, дублет со сдвигом в сторону слабого поля является уширенным,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=28$  Гц, 2H), 3,95-3,64 (м, 9H), 3,26-3,13 (м, 2H), 3,08-2,89 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,55-1,38 (м, 2H).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (6).

Трифторуксусную кислоту (25 мл) по каплям добавляли в охлажденный до  $0^\circ C$  раствор C29 (3,9 г, 6,6 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме; остаток растворяли в этилацетате, промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 100% этилацетата в гептане) получали продукт в виде пенообразного вещества белого цвета. Выход: 2,6 г, 5,5 ммоль, 83%.

ЖХМС  $m/z$  471,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,85-7,78 (м, 2H), 7,51 (ушир. дд,  $J=8,9$ , 8,8 Гц, 2H), 5,30-5,16 (м, 2H), 3,78-3,60 (м, 6H), 3,20-3,02 (м, 2H), 2,94-2,82 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 2H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,57-1,38 (м, 2H).

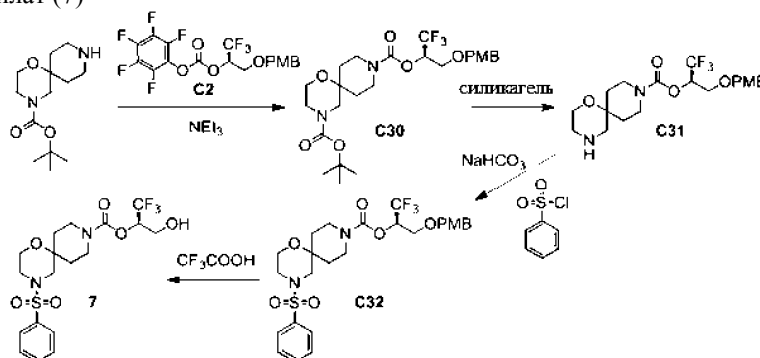
Кристаллизацию 6 (1 г) проводили с использованием этилацетата (10 мл) и гексанов (20 мл), получая продукт в виде твердого вещества белого цвета, точка плавления  $132^\circ C$ ; было определено, что данное вещество было кристаллическим с помощью порошковой рентгеновской дифракции. Выход при кристаллизации: 826 мг, 83%.

ЖХМС  $m/z$  471,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,85-7,78 (м, 2H), 7,51 (ушир. дд,  $J=8,8$ , 8,7 Гц, 2H), 5,30-5,16 (м, 2H), 3,78-3,60 (м, 6H), 3,21-3,01 (м, 2H), 2,95-2,82 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 2H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,58-1,38 (м, 2H).

Пример 7.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]-ундекан-9-карбоксилат (7)



Стадия 1. Синтез 4-трет-бутил 9-{(2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил}-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4,9-дикарбоксилата (C30).

Триэтиламин (9,28 г, 91,7 ммоль) добавляли в охлажденный до  $0^\circ C$  раствор трет-бутил 1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (4,70 г, 18,3 ммоль) в ацетонитриле (60 мл); затем по каплям добавляли C2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 27,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение нескольких минут. Смесь затем оставляли нагреваться до  $25^\circ C$  и перемешиваться в течение 15 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 100% дихлорметана в петролейном эфире). Продукт (11,2 г) выделяли в виде масла желтого цвета, которое по анализу ЖХМС было загрязненным; данное вещество использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС  $m/z$  555,1  $[M+Na]^+$ .

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C31).

Смесь C30 (из предыдущей стадии, 4,5 г,  $\leq 4$  ммоль) и силикагеля (5,0 г) перемешивали при  $150^\circ C$  в течение 3,5 ч, сразу после этого ее объединяли со смесью из аналогичной реакции, которую проводили с C30 (4,5 г,  $\leq 4$  ммоль), и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 8% метанола в дихлорметане). Продукт получали в виде масла коричневого цвета. Выход: 2,53 г, 5,85 ммоль, 40% за две стадии.

ЖХМС  $m/z$  433,2  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (ушир. д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 5,54-5,43 (ушир. м, 1H), 4,51 (AB кватер,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=27,5$  Гц, 2H), 3,95-3,79 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,79-3,63 (м, 4H), 3,30-3,14 (м, 2H), 2,86 (дд,  $J=4,8$ , 4,5 Гц, 2H), 2,73-2,62 (м, 2H), 2,10-1,91 (м, 2H), 1,50-1,29 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C32).

Бензолсульфонил хлорид (61,3 мг, 0,347 ммоль) добавляли в охлажденный до  $5^\circ\text{C}$  раствор C31 (100 мг, 0,23 ммоль) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (2 мл) и дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $5^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 3:1 петролейный эфир/этилацетат) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 116 мг, 0,203 ммоль, 88%.

ЖХМС  $m/z$  594,9  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (7).

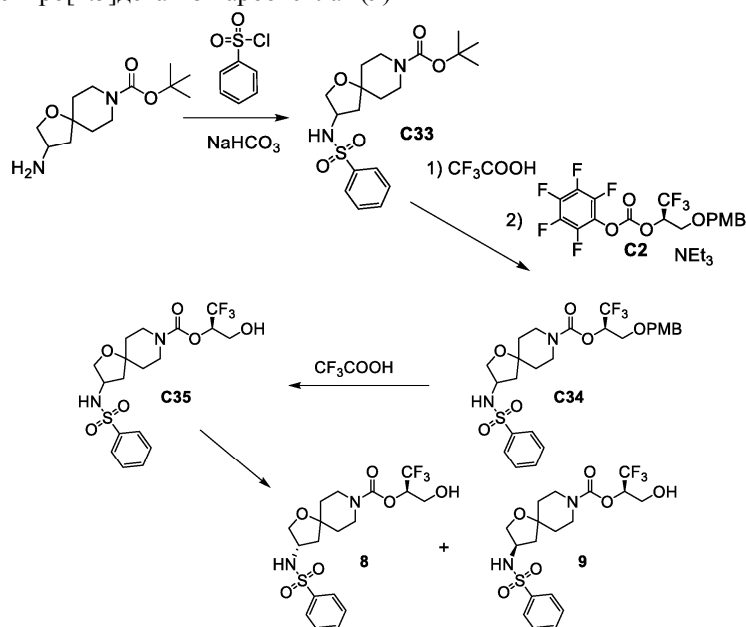
В раствор C32 (203 мг, 0,354 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до pH  $\sim 8$  и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Luna C18; Мобильная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: ацетонитрил; Градиент: от 40 до 60% В) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 101 мг, 0,224 ммоль, 63%.

ЖХМС  $m/z$  452,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78-7,72 (м, 2H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 5,32-5,20 (ушир. м, 1H), 4,05-3,95 (ушир. м, 1H), 3,95-3,8 (м, 3H), 3,79 (дд,  $J=5,1$ , 4,8 Гц, 2H), 3,32-3,13 (м, 2H), 3,10-2,92 (ушир. м, 2H), 2,90-2,72 (м, 2H), 2,34-2,22 (ушир. м, 1H), 2,04-1,90 (м, 2H), 1,6-1,44 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Примеры 8 и 9.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3S)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (8) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (9)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C33).

трет-Бутил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат преобразовывали в продукт, используя способ, описанный для синтеза C32 из C31 в примере 7. Продукт выделяли в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 200 мг, 0,504 ммоль, 65%.

ЖХМС  $m/z$  296,8  $[(\text{M}-\text{BOC})+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91-7,85 (м, 2H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 4,82 (ушир. д,  $J=8$  Гц, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,82 (дд,  $J=9,6$ , 5,7 Гц, 1H), 3,60-3,48 (м, 3H), 3,31-3,19 (м, 2H), 1,97 (дд,

$J=13,3, 7,6$  Гц, 1Н), 1,63-1,48 (м, 5Н, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,44 (с, 9Н).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (С34).

Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в раствор С33 (200 мг, 0,504 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Удалением растворителей в вакууме получали N-(1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ил)бензолсульфонамид, соль трифторуксусной кислоты, в виде бесцветного смолистого вещества, ЖХМС  $m/z$  297,0  $[M+H]^+$ . Данное вещество растворяли в ацетонитриле (5 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали триэтиламино (153 мг, 1,51 ммоль). После того как этот раствор перемешивали при 0°C в течение нескольких минут, по каплям добавляли С2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,755 ммоль) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до 25°C и перемешиваться в течение 18 ч, сразу после этого ее концентрировали под пониженным давлением. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 1 до 34% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 180 мг, 0,314 ммоль, 62%.

ЖХМС  $m/z$  595,1  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,88 (ушир. д,  $J=1$  Гц, 2Н), 7,65-7,60 (м, 1Н), 7,59-7,52 (м, 2Н), 7,23 (ушир. д,  $J=8$  Гц, 2Н), 6,88 (ушир. д,  $J=8$  Гц, 2Н), 5,52-5,40 (м, 1Н), 4,64-4,58 (м, 1Н), 4,50 (AB квинтет,  $J_{AB}=11,3$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=28$  Гц, 2Н), 4,01-3,91 (м, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,88-3,78 (м, 1Н), 3,78-3,62 (м, 4Н), 3,59-3,47 (м, 1Н), 3,36-3,21 (м, 2Н), 2,02-1,91 (м, 1Н), 1,72-1,38 (м, 5Н, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (С35).

Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в охлажденный до 0°C раствор С34 (180 мг, 0,314 ммоль) в дихлорметане (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, сразу после этого ее обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, пока не будет достигнуто pH выше 7. Водный слой экстрагировали этилацетатом (5x5 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) получали диастереомерную смесь продукта в виде бесцветного масла. Выход: 130 мг, 0,287 ммоль, 91%.

Стадия 4. Выделение (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3S)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (8) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (9).

Соединение С35 (130 мг, 0,287 ммоль) разделяли на его составляющие диастереомеры с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 мкм; Мобильная фаза: 3:7 2-пропанол/диоксид углерода). Диастереомер, который элюируют первым, дополнительно очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением 8 в виде бесцветного смолистого вещества. Выход при разделении: 62,0 мг, 0,137 ммоль, 48%.

ЖХМС  $m/z$  474,8  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91-7,85 (м, 2Н), 7,66-7,59 (м, 1Н), 7,59-7,52 (м, 2Н), 5,30-5,18 (ушир. м, 1Н), 4,89-4,77 (ушир. м, 1Н), 4,03-3,90 (м, 2Н), 3,90-3,64 (м, 4Н), 3,58-3,50 (м, 1Н), 3,39-3,19 (м, 2Н), 1,99 (дд,  $J=13,6, 7,6$  Гц, 1Н), 1,75-1,44 (м, 5Н, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

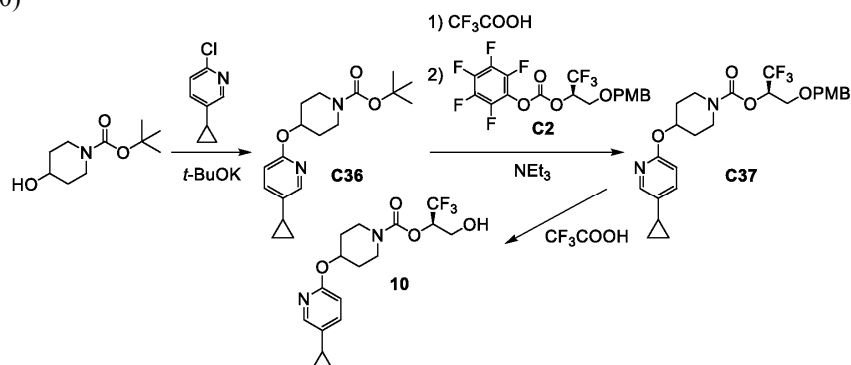
Диастереомером, который элюируют вторым, был 9, также выделенный в виде бесцветного смолистого вещества. Выход при разделении: 67,0 мг, 0,148 ммоль, 52%.

ЖХМС  $m/z$  475,1  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91-7,85 (м, 2Н), 7,66-7,59 (м, 1Н), 7,59-7,52 (м, 2Н), 5,29-5,18 (м, 1Н), 4,87-4,79 (м, 1Н), 4,04-3,90 (м, 2Н), 3,90-3,79 (м, 2Н), 3,79-3,66 (м, 2Н), 3,58-3,50 (м, 1Н), 3,41-3,21 (м, 2Н), 2,05-1,93 (м, 1Н), 1,75-1,39 (м, 5Н, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Абсолютные конфигурации, указанные для 8 и 9, были установлены относительно определения рентгеновской структуры кристаллов С48 (см. пример 15) следующим образом: С48 и его энантиомер С49 преобразовывали в образцы общей структуры 8 и 9, используя способы, описанные в данном примере. Сверхкритической жидкостной хроматографией (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 мкм; Мобильная фаза А: диоксид углерода; Мобильная фаза В: 2-пропанол; градиент: от 5 до 60% В) получали четкую корреляцию между веществом, полученным из С48 и 9 (время удержания 7,44 и 7,45 мин). Аналогично, вещество, полученное из С49, демонстрировало очень похожее время удержания ко времени удержания 8 (6,86 и 6,87 мин).

Пример 10.  
(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(5-циклопропилпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат (10)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-[(5-циклопропилпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (C36).

Трет-бутоксид калия (913 мг, 8,14 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (983 мг, 4,88 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Затем добавляли 2-хлор-5-циклопропилпиридин (250 мг, 1,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После удаления растворителя в вакууме, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл); объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 10% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 120 мг, 0,377 ммоль, 23%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97-7,93 (м, 1H), 7,3-7,21 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 6,62 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,22-5,13 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,34-3,24 (м, 2H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 0,97-0,90 (м, 2H), 0,65-0,59 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-[(5-циклопропилпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (C37).

Преобразование C36 в C37 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. Продукт выделяли в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 120 мг, 0,243 ммоль, 64%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) промежуточного 5-циклопропил-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина, соли трифторуксусной кислоты, характеристические пики:  $\delta$  8,07-8,03 (м, 1H), 7,79 (ушир. д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=9$  Гц, 1H), 3,60-3,45 (м, 2H), 3,43-3,32 (м, 2H), 2,46-2,34 (м, 2H), 2,24-2,13 (м, 2H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,17-1,09 (м, 2H), 0,79-0,72 (м, 2H).

Соединение C37: ЖХМС  $m/z$  517,0  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97-7,92 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 3H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 6,89 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,64 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,55-5,44 (м, 1H), 5,24-5,15 (м, 1H), 4,52 (AB кваттет,  $J_{\text{AB}}=11,5$  Гц,  $\Delta\nu_{\text{AB}}=26,5$  Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,8-3,66 (м, 4H), 3,52-3,39 (м, 2H), 2,06-1,90 (м, 2H), 1,89-1,70 (м, 3H), 0,98-0,91 (м, 2H), 0,66-0,59 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(5-циклопропилпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (10).

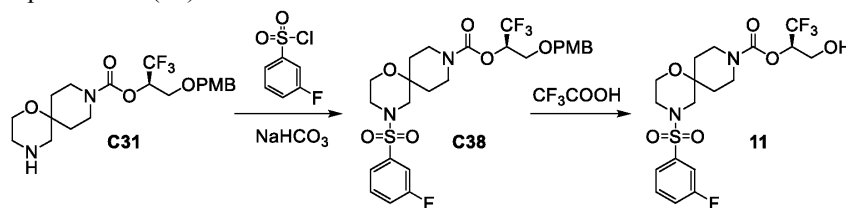
Трифторуксусную кислоту (5 мл) по каплям добавляли в раствор C37 (120 мг, 0,243 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и разбавляли этилацетатом (20 мл). Полученную в результате смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл); объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением. Препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир: этилацетат) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 70 мг, 0,19 ммоль, 78%.

ЖХМС  $m/z$  375,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J=8,5$ , 2,4 Гц, 1H), 6,63 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,32-5,19 (м, 2H), 4,01 (ушир. д, половина AB кваттета,  $J=12$  Гц, 1H), 3,88 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=12,7$  Гц, 1H), 3,87-3,70 (м, 2H), 3,57-3,40 (м, 2H), 2,52-2,40 (ушир. с, 1H), 2,07-1,93 (м, 2H), 1,89-1,74 (м, 3H), 0,98-0,91 (м, 2H), 0,66-0,59 (м, 2H).

Пример 11.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-9-карбоксилат (11)



Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C38).

Преобразование C31 в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза C32 из C31 в примере 7, получая C38 в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 130 мг, 0,220 ммоль, 79%.

ЖХМС  $m/z$  612,9  $[M+Na]^+$ .

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (11).

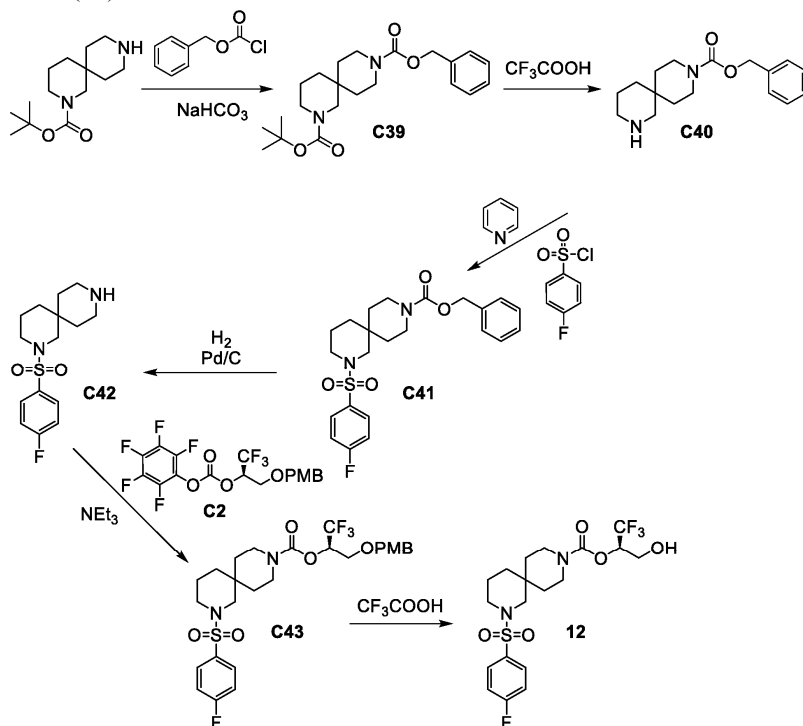
Трифторуксусную кислоту (2 мл, 30 ммоль) добавляли в раствор C38 (190 мг, 0,322 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин, сразу после этого ее обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH ~8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Luna C18; Мобильная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 43 до 63% В) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 93,4 мг, 0,198 ммоль, 61%.

ЖХМС  $m/z$  470,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,61-7,52 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,95-3,83 (м, 3H), 3,80 (дд,  $J=5,0, 4,9$  Гц, 2H), 3,32-3,14 (м, 2H), 3,11-2,95 (м, 2H), 2,91-2,75 (м, 2H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,6-1,45 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Пример 12.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (12)



Стадия 1. Синтез 9-бензил 2-трет-бутил 2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2,9-дикарбоксилата (C39).

Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и бензил хлорформиат (161 мг, 0,944 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор трет-бутил 2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилата (200 мг, 0,786 ммоль) в этилацетате (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 30°C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×5 мл) и объединенные органические слои

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде масла. Выход: 235 мг, 0,605 ммоль, 77%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,29 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 3,73-3,60 (м, 2H), 3,48-3,19 (м, 6H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,50-1,28 (м, 6H), 1,45 (м, 9H).

Стадия 2. Синтез бензил 2,9-диазапиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C40).

Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли в раствор C39 (235 мг, 0,605 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После удаления растворителя в вакууме, остаток помещали в водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде смолистого вещества. Выход: 116 мг, 0,402 ммоль, 66%.

ЖХМС  $m/z$  289,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. Синтез бензил 2-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,9-диазапиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C41).

4-Фторбензолсульфонил хлорид (117 мг, 0,601 ммоль) добавляли в раствор C40 (116 мг, 0,402 ммоль) в пиридине (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 30°C, сразу после этого ее концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и органический слой концентрировали под пониженным давлением. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 25% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде смолистого вещества. Выход: 140 мг, 0,314 ммоль, 78%.

ЖХМС  $m/z$  446,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81-7,73 (м, 2H), 7,41-7,29 (м, 5H), 7,22 (дд,  $J=8,8$ , 8,4 Гц, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,64-3,54 (м, 2H), 3,44-3,32 (м, 2H), 3,22-3,04 (м, 1H), 3,04-2,80 (м, 2H), 2,80-2,60 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,65-1,5 (м, 2H, предполагаемый; перекрытый пиком воды), 1,44 (ддд,  $J=14$ , 9, 4 Гц, 2H), 1,39-1,29 (м, 2H).

Стадия 4. Синтез 2-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,9-диазапиро[5.5]ундекана (C42).

В раствор C41 (60,0 мг, 0,134 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 10% палладий на угле (14,3 мг, 13,4 мкмоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (45 фунт/кв.дюйм) в течение 18 ч при 50°C. После фильтрования реакционной смеси, осадок на фильтре промывали метанолом (20 мл); объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 42,0 мг, 0,134 ммоль, 100%.

ЖХМС  $m/z$  312,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 2-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,9-диазапиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C43).

Преобразование C42 в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза C30 в примере 7. В этом случае очистку проводили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 3:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта в виде смолистого вещества. Выход: 55 мг, 93 мкмоль, 35%.

ЖХМС  $m/z$  611,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

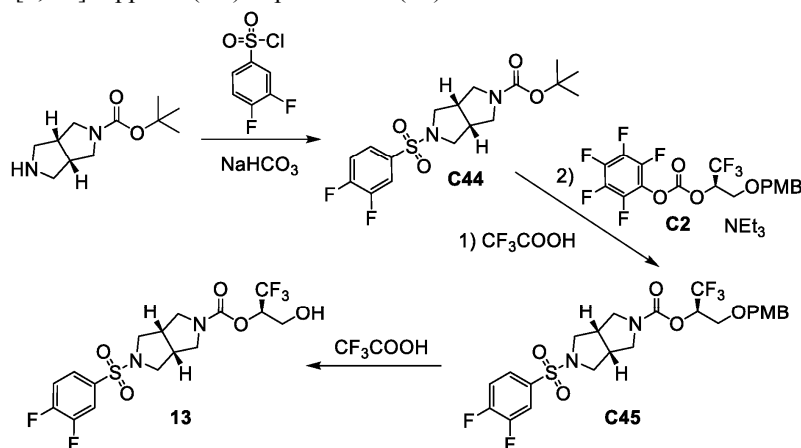
Стадия 6. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,9-диазапиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (12).

Преобразование C43 в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза 11 из C38 в примере 11, за исключением того, что реакцию проводили при 0°C. Очистку проводили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 9:1 дихлорметан/метанол) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 13 мг, 28 мкмоль, 30%.

ЖХМС  $m/z$  491,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (ушир. дд,  $J=8,5$ , 5,0 Гц, 2H), 7,23 (дд,  $J=8,5$ , 8,3 Гц, 2H), 5,32-5,20 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,69-3,53 (м, 2H), 3,50-3,31 (м, 2H), 3,16-3,02 (м, 1H), 3,01-2,84 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 1H), 1,80-1,54 (м, 5H), 1,54-1,42 (м, 2H), 1,41-1,31 (м, 2H).

Пример 13.  
 (2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3aR,6aS)-5-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (13)



Стадия 1. Синтез трет-бутил (3aR, 6aS)-5-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (C44).

трет-Бутил (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат преобразовывали в C44, используя способ, описанный для синтеза C32 из C31 в примере 7. Продукт получали в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 100 мг, 0,257 ммоль, 68%.

ЖХМС  $m/z$  410,9  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,68 (ддд,  $J=9, 7, 2$  Гц, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,36 (ддд,  $J=9, 9, 7$  Гц, 1H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,48-3,39 (м, 2H), 3,20-2,98 (м, 4H), 2,89-2,80 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3aR,6aS)-5-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (C45).

Преобразование C44 в C45 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) промежуточного (3aR,6aS)-2-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-октагидропирроло[3,4-с]пиррола, соли трифторуксусной кислоты,  $\delta$  7,80 (ддд,  $J=9,7, 7,3, 2,2$  Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,58 (ддд,  $J=10,0, 8,7, 7,5$  Гц, 1H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,38-3,33 (м, 2H), 3,13-3,07 (м, 2H), 3,07-2,96 (м, 4H).

В этом случае очистку проводили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 2:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением C45 в виде бесцветного смолистого вещества. С помощью анализа  $^1H$  ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. Выход: 100 мг, 0,18 ммоль, 69%.

ЖХМС  $m/z$  587,0  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,71-7,64 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 6,94-6,85 (м, 2H), 5,47-5,37 (м, 1H), 4,58-4,41 (м, 2H), [3,83 (с) и 3,81 (с), общий 3H], 3,77-3,55 (м, 4H), 3,55-3,35 (м, 2H), 3,29-3,05 (м, 4H), 2,95-2,84 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3aR,6aS)-5-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (13).

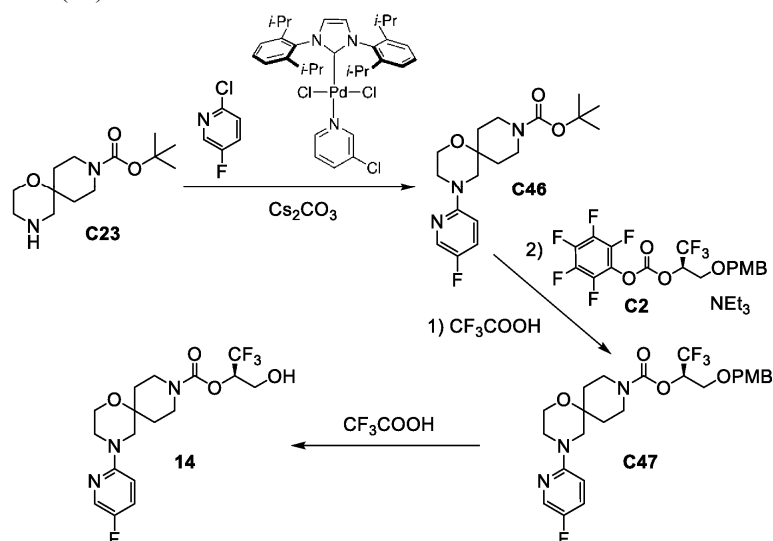
Преобразование C45 в 13 проводили, используя способ, описанный для синтеза C35 из C34 в примерах 8 и 9. Продукт выделяли в виде бесцветного масла. Выход: 40 мг, 90 мкмоль, 50%.

ЖХМС  $m/z$  445,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,68 (ушир. дд,  $J=9,0, 7,3$  Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 1H), 5,29-5,18 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 2H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,42-3,07 (м, 5H), 2,99-2,84 (м, 2H).



Пример 14.  
(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]-ундекан-9-карбоксилат (14)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C46).

Смесь C23 (100 мг, 0,39 ммоль), 2-хлор-5-фторпиридина (103 мг, 0,783 ммоль), дихлорида [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (26,6 мг, 39,1 мкмоль) и карбоната цезия (381 мг, 1,17 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 120°C в течение 3 дней. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) получали продукт в виде смолистого вещества коричневого цвета. Выход: 135 мг, 0,384 ммоль, 98%.

ЖХМС  $m/z$  352,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,26 (ддд,  $J=9,2, 7,7, 3,1$  Гц, 1H), 6,57 (дд,  $J=9,3, 3,3$  Гц, 1H), 3,83 (дд,  $J=6,0, 4,1$  Гц, 2H), 3,8-3,65 (м, 2H), 3,42 (дд,  $J=5,4, 4,8$  Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,19 (ушир. дд,  $J=12, 12$  Гц, 2H), 1,91 (ушир. д,  $J=13$  Гц, 2H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксипензил)окси]пропан-2-ил 4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C47).

Преобразование C46 в C47 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. ЖХМС промежуточного 4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана, соли бис-(трифторуксусной кислоты),  $m/z$  252,1  $[M+H]^+$ . В этом случае очистку проводили, используя препаративную тонкослойную хроматографию (элюент: 3:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением C47 в виде смолистого вещества светло-желтого цвета. Выход: 70 мг, 0,13 ммоль, 68%.

ЖХМС  $m/z$  528,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (14).

Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C47 (70 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток подвергали препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 2:3 петролейный эфир/этилацетат). Дополнительной очисткой с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: 0,225% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 38 до 58% В) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 33,4 мг, 82,0 мкмоль, 63%.

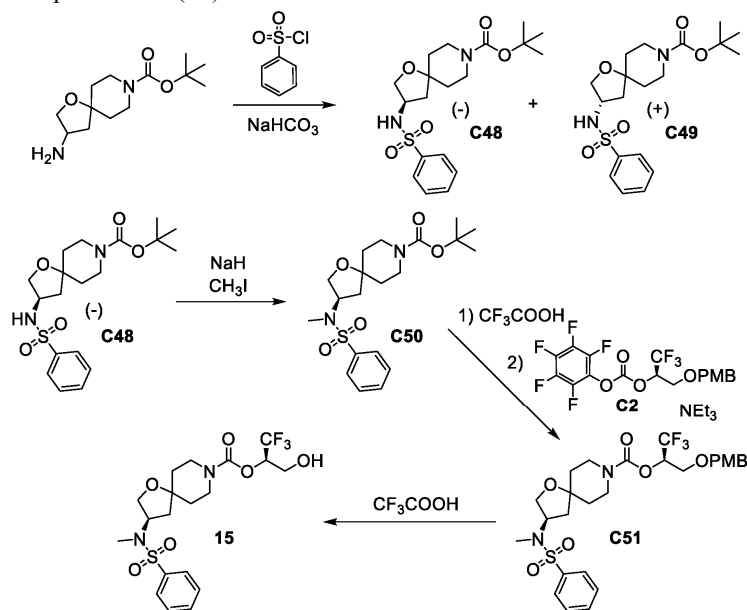
ЖХМС  $m/z$  408,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,04 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 6,59 (дд,  $J=9,2, 3,1$  Гц, 1H), 5,32-5,20 (м, 1H), 4,06-3,77 (м, 6H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,39-3,19 (м, 4H), 2,68-2,38 (ушир. с, 1H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,62-1,48 (м, 2H).

Пример 15.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (15)

(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-



Стадия 1. Синтез трет-бутил (3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C48) и трет-бутил (3S)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C49).

Реакцию трет-бутил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата с бензолсульфонил хлоридом проводили, как описано для синтеза C32 из C31 в примере 7. Рацемический продукт очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 20 до 50% этилацетата в гептане) с получением твердого вещества белого цвета (2,88 г), которое затем разделяли на составляющие продукт энантиомеры с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 мкм; элюент: 7,5% (1:1 метанол/ацетонитрил) в диоксиде углерода]. Продукт, который элюируют первым, получен в виде клейкого твердого вещества белого цвета, демонстрировавший негативное (-) вращение, обозначали как C48. Выход: 1,35 г, 3,40 ммоль, 45%.

ЖХМС  $m/z$  395,5  $[M-H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90-7,86 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,81 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,81 (дд,  $J=9,7, 5,7$  Гц, 1H), 3,59-3,48 (м, 3H), 3,30-3,19 (м, 2H), 1,97 (дд,  $J=13,4, 7,7$  Гц, 1H), 1,67-1,49 (м, 4H), 1,48-1,38 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

Продукт, который элюируют вторым, получен в виде клейкого твердого вещества белого цвета, демонстрировавший положительное (+) вращение, обозначали как C49. Выход: 1,15 г, 2,90 ммоль, 38%.

ЖХМС  $m/z$  395,5  $[M-H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90-7,86 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,79 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,81 (дд,  $J=9,7, 5,7$  Гц, 1H), 3,59-3,48 (м, 3H), 3,30-3,19 (м, 2H), 1,97 (дд,  $J=13,4, 7,7$  Гц, 1H), 1,67-1,49 (м, 4H), 1,47-1,38 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

Показанные абсолютные конфигурации устанавливали следующим образом: часть партии C48 перекристаллизовывали из дихлорметана/трет-бутил метилового эфира и его абсолютную конфигурацию определяли путем рентгеноструктурного определения монокристаллической структуры:

Рентгеноструктурное определение монокристаллической структуры C48.

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

Структура была расшифрована прямыми методами, используя пакет программ SHELX в пространстве группы  $P2_12_1$ . Впоследствии структура была усовершенствована с помощью метода наименьших квадратов полной матрицы. Все атомы, не являющиеся водородом, были найдены и уточнены, используя параметры анизотропного смещения.

Атом водорода, расположенный на азоте, был найден с помощью разностной карты Фурье и уточнен с ограничениями. Остальные атомы водорода были размещены в вычисленные положения, что позволило связать их с атомами-носителями. Последнее уточнение включало параметры изотропного смещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры с использованием методов правдоподобия (Hoof, 2008) выполняется с помощью PLATON (Spek, 2010). Результаты показывают, что абсолютная структура была определена правильно. Метод рассчитывает, что вероятность того, что структура представляет собой Правильную, составляет 100,0. Параметр Hooft извещен как 0,015 с esd 0,09.

Конечный R-индекс составил 4,2%. Конечная разность Фурье не проявила отсутствующей или неправильной электронной плотности.

Соответствующий кристалл, сбор данных и информация об уточнении сведены в табл. 1. Атомные координаты, длины связей, углы связей и параметры перемещения приведены в табл. 2-5.

Программное обеспечение и ссылки.

**SHELXTL**, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

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

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

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

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

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

Таблица 1

## Данные кристалла и уточнение структуры для C48

|                                          |                                                                                 |         |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Эмпирическая формула                     | C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S                 |         |
| Молекулярная масса по формуле соединения | 396,50                                                                          |         |
| Температура                              | 276(2) K                                                                        |         |
| Длина волны                              | 1,54178 Å                                                                       |         |
| Кристаллическая система                  | Ромбическая                                                                     |         |
| Пространственная группа                  | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>                                   |         |
| Постоянная решетки                       | a = 9,79150(10) Å                                                               | α = 90° |
| b = 11,11580(10) Å                       | β = 90°                                                                         |         |
| c = 18,6694(2) Å                         | γ = 90°                                                                         |         |
| Объем                                    | 2031,98(4) Å <sup>3</sup>                                                       |         |
| Z                                        | 4                                                                               |         |
| Плотность (рассчитанная)                 | 1,296 мг/м <sup>3</sup>                                                         |         |
| Коэффициент абсорбции                    | 1,686 мм <sup>-1</sup>                                                          |         |
| F(000)                                   | 848                                                                             |         |
| Размер кристалла                         | 0,260 x 0,180 x 0,140 мм                                                        |         |
| Диапазон тета для сбора данных           | 4,630 - 68,568°                                                                 |         |
| Диапазоны индексов                       | -11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13,<br>-20 ≤ l ≤ 22                                     |         |
| Отображения собраны                      | 9404                                                                            |         |
| Независимые отображения                  | 3633 [R(int) = 0,0247]                                                          |         |
| Выраженность к тета = 70,31°             | 99,3 %                                                                          |         |
| Поправка на абсорбцию                    | Отсутствует                                                                     |         |
| Способ уточнения                         | Методика наименьших квадратов в<br>полноматричном приближении по F <sup>2</sup> |         |
| Данные / ограничения / параметры         | 3633 / 1 / 251                                                                  |         |
| Критерий соответствия на F <sup>2</sup>  | 1,067                                                                           |         |
| Конечные R индексы [I > сигма(I)]        | R1 = 0,0418, wR2 = 0,1074                                                       |         |
| R индексы (все данные)                   | R1 = 0,0441, wR2 = 0,1098                                                       |         |
| Абсолютный структурный параметр          | 0,017(9)                                                                        |         |
| Коэффициент экстинкции                   | н.о.                                                                            |         |
| Наибольший диф. пик и отверстие          | 0,428 и -0,457 е.Å <sup>-3</sup>                                                |         |

Таблица 2

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и параметры эквивалентного изотопного замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C48.  $U(\text{экв.})$  определенные как одна треть следа ортогонализованного  $U^{ij}$  тензора

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

Таблица 3

Длины связей [Å] и углы [°] для C48

|             |          |
|-------------|----------|
| S(1)-O(2)   | 1,423(3) |
| S(1)-O(1)   | 1,426(2) |
| S(1)-N(1)   | 1,613(2) |
| S(1)-C(6)   | 1,772(3) |
| N(1)-C(7)   | 1,456(4) |
| N(2)-C(15)  | 1,353(4) |
| N(2)-C(13)  | 1,459(4) |
| N(2)-C(12)  | 1,468(4) |
| O(3)-C(8)   | 1,400(4) |
| O(3)-C(9)   | 1,441(4) |
| O(4)-C(15)  | 1,214(4) |
| O(5)-C(15)  | 1,344(3) |
| O(5)-C(16)  | 1,467(3) |
| C(1)-C(6)   | 1,372(5) |
| C(1)-C(2)   | 1,400(5) |
| C(2)-C(3)   | 1,362(6) |
| C(3)-C(4)   | 1,358(6) |
| C(4)-C(5)   | 1,405(5) |
| C(5)-C(6)   | 1,376(4) |
| C(7)-C(10)  | 1,520(4) |
| C(7)-C(8)   | 1,525(5) |
| C(9)-C(11)  | 1,520(4) |
| C(9)-C(10)  | 1,521(4) |
| C(9)-C(14)  | 1,526(4) |
| C(11)-C(12) | 1,506(5) |
| C(13)-C(14) | 1,503(4) |
| C(16)-C(17) | 1,508(5) |
| C(16)-C(18) | 1,514(5) |

|                   |            |
|-------------------|------------|
| C(16)-C(19)       | 1,518(4)   |
| O(2)-S(1)-O(1)    | 120,73(17) |
| O(2)-S(1)-N(1)    | 108,79(15) |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 106,64(15) |
| O(2)-S(1)-C(6)    | 106,86(14) |
| O(1)-S(1)-C(6)    | 106,70(15) |
| N(1)-S(1)-C(6)    | 106,29(15) |
| C(7)-N(1)-S(1)    | 120,3(2)   |
| C(15)-N(2)-C(13)  | 119,2(2)   |
| C(15)-N(2)-C(12)  | 123,4(2)   |
| C(13)-N(2)-C(12)  | 114,8(3)   |
| C(8)-O(3)-C(9)    | 110,9(2)   |
| C(15)-O(5)-C(16)  | 122,1(2)   |
| C(6)-C(1)-C(2)    | 119,8(3)   |
| C(3)-C(2)-C(1)    | 119,6(4)   |
| C(4)-C(3)-C(2)    | 120,9(4)   |
| C(3)-C(4)-C(5)    | 120,4(4)   |
| C(6)-C(5)-C(4)    | 118,7(3)   |
| C(1)-C(6)-C(5)    | 120,6(3)   |
| C(1)-C(6)-S(1)    | 119,9(2)   |
| C(5)-C(6)-S(1)    | 119,4(3)   |
| N(1)-C(7)-C(10)   | 112,1(3)   |
| N(1)-C(7)-C(8)    | 114,8(3)   |
| C(10)-C(7)-C(8)   | 102,1(3)   |
| O(3)-C(8)-C(7)    | 107,5(3)   |
| O(3)-C(9)-C(11)   | 107,7(3)   |
| O(3)-C(9)-C(10)   | 104,4(2)   |
| C(11)-C(9)-C(10)  | 114,3(3)   |
| O(3)-C(9)-C(14)   | 109,9(3)   |
| C(11)-C(9)-C(14)  | 107,9(2)   |
| C(10)-C(9)-C(14)  | 112,6(2)   |
| C(7)-C(10)-C(9)   | 102,8(2)   |
| C(12)-C(11)-C(9)  | 113,1(3)   |
| N(2)-C(12)-C(11)  | 110,1(3)   |
| N(2)-C(13)-C(14)  | 110,9(3)   |
| C(13)-C(14)-C(9)  | 112,6(2)   |
| O(4)-C(15)-O(5)   | 125,2(3)   |
| O(4)-C(15)-N(2)   | 124,5(3)   |
| O(5)-C(15)-N(2)   | 110,3(2)   |
| O(5)-C(16)-C(17)  | 109,8(3)   |
| O(5)-C(16)-C(18)  | 110,3(3)   |
| C(17)-C(16)-C(18) | 113,0(3)   |
| O(5)-C(16)-C(19)  | 102,1(2)   |
| C(17)-C(16)-C(19) | 110,6(3)   |
| C(18)-C(16)-C(19) | 110,4(3)   |

Преобразования симметрии используются для создания эквивалентных атомов

Таблица 4

Анизотропные параметры замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C48.  
Показатель фактора анизотропного замещения имеет вид:  
 $-2\pi^2[h^2a^*{}^2U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

|       | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| S(1)  | 48(1)    | 42(1)    | 69(1)    | 2(1)     | 10(1)    | 8(1)     |
| N(1)  | 44(1)    | 42(1)    | 91(2)    | 9(1)     | 4(1)     | 3(1)     |
| N(2)  | 41(1)    | 49(1)    | 67(2)    | 17(1)    | 2(1)     | 2(1)     |
| O(1)  | 57(1)    | 69(1)    | 95(2)    | 19(1)    | 28(1)    | 18(1)    |
| O(2)  | 80(2)    | 52(1)    | 70(1)    | -7(1)    | -6(1)    | 9(1)     |
| O(3)  | 66(2)    | 88(2)    | 49(1)    | -8(1)    | -5(1)    | 24(1)    |
| O(4)  | 43(1)    | 49(1)    | 68(1)    | 7(1)     | 4(1)     | 0(1)     |
| O(5)  | 46(1)    | 46(1)    | 73(1)    | 16(1)    | 1(1)     | 4(1)     |
| C(1)  | 45(2)    | 51(2)    | 92(2)    | 0(2)     | -4(2)    | -4(1)    |
| C(2)  | 66(2)    | 78(2)    | 84(2)    | -6(2)    | -20(2)   | 2(2)     |
| C(3)  | 85(3)    | 77(2)    | 69(2)    | 6(2)     | -1(2)    | 2(2)     |
| C(4)  | 77(2)    | 83(3)    | 81(2)    | 12(2)    | 15(2)    | -22(2)   |
| C(5)  | 53(2)    | 65(2)    | 75(2)    | 1(2)     | 2(2)     | -18(2)   |
| C(6)  | 40(1)    | 36(1)    | 70(2)    | -2(1)    | 5(1)     | 4(1)     |
| C(7)  | 42(1)    | 44(1)    | 60(2)    | 2(1)     | 4(1)     | 4(1)     |
| C(8)  | 78(2)    | 83(2)    | 70(2)    | -22(2)   | -9(2)    | 27(2)    |
| C(9)  | 47(2)    | 49(2)    | 48(2)    | -1(1)    | 3(1)     | 6(1)     |
| C(10) | 46(1)    | 49(1)    | 57(2)    | -5(1)    | 1(1)     | 7(1)     |
| C(11) | 44(2)    | 54(2)    | 91(2)    | 21(2)    | 9(2)     | 1(1)     |
| C(12) | 50(2)    | 69(2)    | 83(2)    | 35(2)    | 10(2)    | 9(2)     |
| C(13) | 48(2)    | 48(2)    | 68(2)    | 10(1)    | -2(1)    | 0(1)     |
| C(14) | 51(2)    | 45(1)    | 51(2)    | 5(1)     | 1(1)     | 5(1)     |
| C(15) | 44(1)    | 43(1)    | 50(1)    | 2(1)     | -1(1)    | 2(1)     |
| C(16) | 51(2)    | 51(2)    | 48(2)    | 5(1)     | 1(1)     | 13(1)    |
| C(17) | 56(2)    | 80(2)    | 70(2)    | 17(2)    | -7(2)    | -6(2)    |
| C(18) | 120(4)   | 71(2)    | 56(2)    | 4(2)     | 14(2)    | 37(2)    |
| C(19) | 71(2)    | 51(2)    | 64(2)    | 12(1)    | -4(2)    | 10(2)    |

Таблица 5

Координаты водорода ( $\times 10^4$ ) и параметры изотропного замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C48

|        | x         | y        | z       | U(экв.) |
|--------|-----------|----------|---------|---------|
| H(1X)  | -3660(30) | 8980(20) | 932(17) | 57(9)   |
| H(1)   | -5558     | 10584    | -302    | 75      |
| H(2)   | -5639     | 11234    | -1490   | 91      |
| H(3)   | -3946     | 12450    | -1925   | 92      |
| H(4)   | -2177     | 13033    | -1212   | 96      |
| H(5)   | -2047     | 12362    | -25     | 77      |
| H(7)   | -1107     | 10063    | 628     | 59      |
| H(8A)  | -776      | 10401    | 1791    | 92      |
| H(8B)  | -1794     | 9380     | 2029    | 92      |
| H(10A) | -938      | 8151     | 212     | 61      |
| H(10B) | -1738     | 7606     | 872     | 61      |
| H(11A) | -137      | 6501     | 1645    | 75      |
| H(11B) | 674       | 6326     | 929     | 75      |
| H(12A) | 1811      | 7141     | 2229    | 81      |
| H(12B) | 2127      | 5898     | 1865    | 81      |
| H(13A) | 3526      | 8801     | 840     | 66      |
| H(13B) | 2726      | 9045     | 1554    | 66      |
| H(14A) | 1562      | 8173     | 275     | 59      |
| H(14B) | 1285      | 9446     | 607     | 59      |
| H(17A) | 7038      | 6448     | 1888    | 103     |
| H(17B) | 7462      | 5258     | 2281    | 103     |
| H(17C) | 6316      | 6080     | 2605    | 103     |
| H(18A) | 5376      | 4423     | 741     | 124     |
| H(18B) | 6844      | 4173     | 1040    | 124     |
| H(18C) | 6460      | 5461     | 763     | 124     |
| H(19A) | 4803      | 4229     | 2609    | 93      |
| H(19B) | 5962      | 3476     | 2242    | 93      |
| H(19C) | 4519      | 3565     | 1883    | 93      |

Стадия 2. Синтез трет-бутил (3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C50).

В раствор C48 (1,5 г, 3,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 227 мг, 5,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, сразу после этого добавляли йодметан (1,61 г, 11,3 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта. Выход: 1,53 г, 3,73 ммоль, 98%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80-7,76 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 4,73-4,64 (м, 1H), 3,78 (дд, J=10,2, 7,4 Гц, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 3,55 (дд, J=10,2, 4,9 Гц, 1H), 3,27-3,13 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,87 (дд, J=13,5, 9,1 Гц, 1H), 1,63-1,54 (м, 3H), 1,44 (дд, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,37 (ушир. ддд, J=13, 10, 4 Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C51).

Преобразование C50 в C51 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. Очистку в этом случае проводили с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 60% этилацетата в гептане) с получением продукта в виде бесцветного масла. Выход: 1,7 г, 2,9 ммоль, 77%.

ЖХМС m/z 609,4  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82-7,78 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,23 (ушир. д, J=8,7 Гц, 2H), 6,87 (ушир. д, J=8,6 Гц, 2H), 5,52-5,40 (м, 1H), 4,75-4,63 (м, 1H), 4,49 (AB кватер, дублет,



направленный в область сильного поля, является уширенным,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=28,4$  Гц, 2Н), 3,85-3,62 (м, 5Н), 3,81 (с, 3Н), 3,62-3,52 (м, 1Н), 3,34-3,17 (м, 2Н), 2,77 (с, 3Н), 1,85 (дд,  $J=13,5$ , 9,1 Гц, 1Н), 1,71-1,53 (м, 3Н), 1,46 (дд,  $J=13,5$ , 6,9 Гц, 1Н), 1,38 (ддд,  $J=13,5$ , 11,2, 4,4 Гц, 1Н).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[метил(фенилсульфонил)-амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (15).

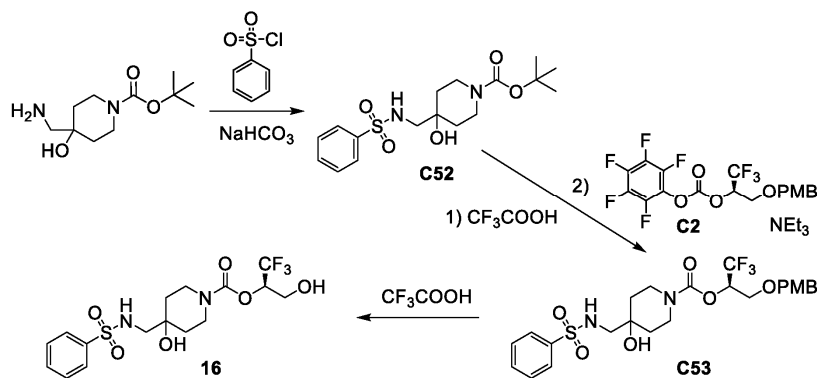
Трифторукусную кислоту (10,8 мл) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор C51 (1,7 г, 2,9 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя в вакууме, остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 80% этилацетата в гептане) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,06 г, 2,27 ммоль, 78%.

ЖХМС  $m/z$  467,4  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81-7,77 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 5,28-5,18 (м, 1H), 4,74-4,65 (м, 1H), 3,98 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=12,5, 3,3 Гц, 1H), 3,89-3,69 (м, 3H), 3,80 (дд, J=10,3, 7,4 Гц, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,38-3,19 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,4-2,0 (ушир. с, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,72-1,59 (м, 3H), 1,48 (ушир. дд, J=13, 6 Гц, 1H), 1,45-1,34 (м, 1H).

Пример 16.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил  
пиперидин-1-карбоксилата (16)      4-гидрокси-4-{{(фенилсульфонил)амино}метил}-



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-гидрокси-4-[[фенилсульфонил)амино]метил} пиперидин-1-карбоксилата (C52).

трет-Бутил 4-(аминометил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата преобразовывали в С52, используя способ, описанный для синтеза С32 из С31 в примере 7. Очисткой с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: 10:1 дихлорметан/метанол) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 127 мг, 0,343 ммоль, 79%.

ЖХМС  $m/z$  393,0  $[M+Na^+]$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90-7,84 (м, 2H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 5,10 (ушир. т, J=6,6 Гц, 1H), 3,83-3,70 (м, 2H), 3,17 (ушир. дд, J=12, 11 Гц, 2H), 2,92 (ушир. д, J=6 Гц, 2H), 2,16 (ушир. с, 1H), 1,63-1,54 (м, 2H), 1,53-1,45 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-гидрокси-4-[[фенилсульфонил)амино]метил} пиперидин-1-карбоксилата (C53).

Преобразование C52 в C53 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. Очистку в этом случае проводили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 60 мг, 0,11 ммоль, 58% за 3 стадии.

ЖХМС  $m/z$  569,1  $[M+Na^+]$ .

|                                                               |    |        |                                          |               |
|---------------------------------------------------------------|----|--------|------------------------------------------|---------------|
| Стадия                                                        | 3. | Синтез | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил | 4-гидрокси-4- |
| {[(фенилсульфонил)амино]метил} пиперидин-1-карбоксилата (16). |    |        |                                          |               |

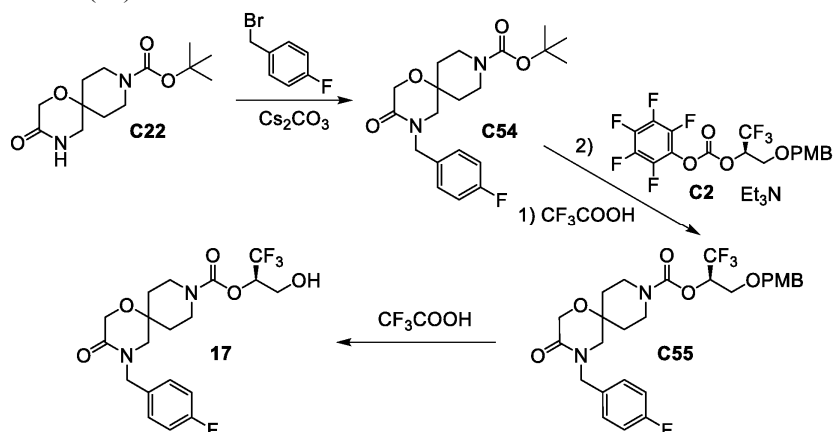
Преобразование C53 в 16 проводили, используя способ, описанный для синтеза 1 из C12 в примере 1. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,1% водной соляной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 28 до 48% В) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 23 мг, 54 мкмоль, 49%.

ЖХМС  $m/z$  449,0  $[M+Na^+]$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), характеристические пики: δ 7,85 (ушир. д, J=7 Гц, 2H), 7,59 (ушир. д, половина картины ABX сигнала, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (ушир. д, половина картины ABX сигнала, J=7,7 Гц, 2H), 5,87-5,69 (м, 1H), 5,33-5,20 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,92-3,74 (м, 3H), 3,39-3,16 (м, 2H), 1,74-1,38 (м, 4H).

Пример 17.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (17)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-(4-фторбензил)-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C54).

Смесь C22 (100 мг, 0,370 ммоль), 1-(бромметил)-4-фторбензола (119 мг, 0,629 ммоль) и карбоната цезия (241 мг, 0,740 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 64 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и концентрировали в вакууме; остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 42 мг, 0,11 ммоль, 30%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,21 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 7,04 (ушир. дд, J=8,7, 8,5 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,14-3,03 (м, 2H), 3,07 (с, 2H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,42-1,32 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C55).

Преобразование C54 в C55 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. Очистку проводили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 48 мг, 87 мкмоль, 78% за две стадии.

ЖХМС m/z 577,3 [M+Na<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,19 (м, 4H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 7,04 (ушир. дд, J=8,7, 8,4 Гц, 2H), 6,92-6,82 (м, 2H), 5,50-5,40 (м, 1H), 4,64-4,40 (м, 4H), 4,22 (с, 2H), 3,96-3,78 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,78-3,63 (м, 2H), 3,24-2,97 (м, 4H), 1,91-1,73 (м, 2H), 1,44-1,28 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (17).

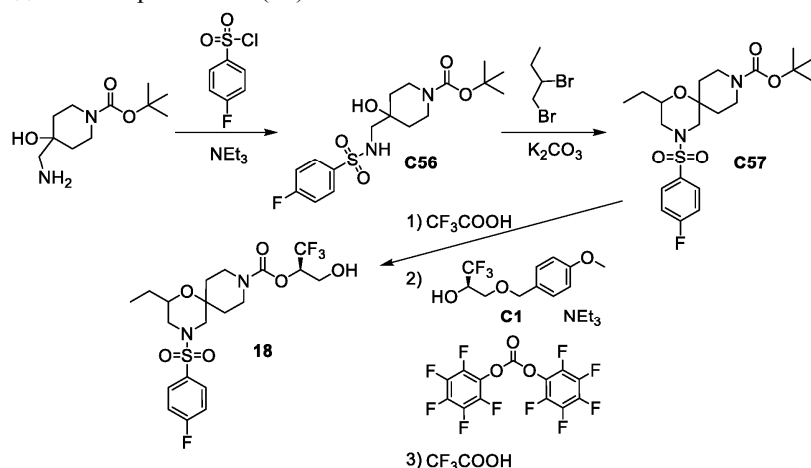
Преобразование C55 в 17 проводили, используя способ, описанный для синтеза C35 из C34 в примерах 8 и 9. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: 0,225% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 30 до 50% В) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 15,4 мг, 35,4 мкмоль, 41%.

ЖХМС m/z 435,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,21 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 7,05 (ушир. дд, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 5,29-5,18 (м, 1H), 4,66-4,49 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,93-3,79 (м, 3H), 3,28-3,11 (м, 2H), 3,09 (с, 2H), 1,93-1,80 (м, 2H), 1,46-1,35 (м, 2H).

Пример 18.  
(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил  
диаза Spiro[5.5]ундекан-9-карбоксилат (18)

2-этил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-({[(4-фторфенил)сульфонил]амино}метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (C56).

4-Фторбензолсульфонил хлорид (2,21 г, 11,4 ммоль) порциями добавляли в охлажденный до 0°C раствор трет-бутил 4-(аминометил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (2,95 г, 12,8 ммоль) и триэтиламина (4,7 мл, 33,7 ммоль) в дихлорметане (150 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли дихлорметаном (100 мл) и последовательно промывали водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл); добавление гептана (100 мл) вызвало осаждение твердого вещества. Растворители выпаривали с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 4,3 г, 11,1 ммоль, 97%.

ЖХМС  $m/z$  387,4  $[M-H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91-7,86 (м, 2H), 7,22 (ушир. дд,  $J=8,6, 8,5$  Гц, 2H), 5,2-4,9 (v ушир. с, 1H), 3,87-3,67 (м, 2H), 3,24-3,09 (м, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,12-1,94 (ушир. с, 1H), 1,63-1,55 (м, 2H), 1,53-1,45 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 2-этил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C57).

1,2-Дибромбутан (0,14 мл, 1,2 ммоль) добавляли в раствор C56 (150 мг, 0,386 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли карбонат калия (330 мг, 2,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали дополнительным 1,2-дибромбутаном (0,14 мл, 1,2 ммоль), затем карбонатом калия (330 мг, 2,4 ммоль). Температуру реакции повышали до 110°C в течение 1 ч, сразу после этого реакционную смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 60% этилацетата в гептане) получали продукт в виде бесцветного вязкого масла. Выход: 115 мг, 0,260 ммоль, 67%.

ЖХМС  $m/z$  465,5  $[M+Na]^+$ .

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-этил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-карбоксилата (18).

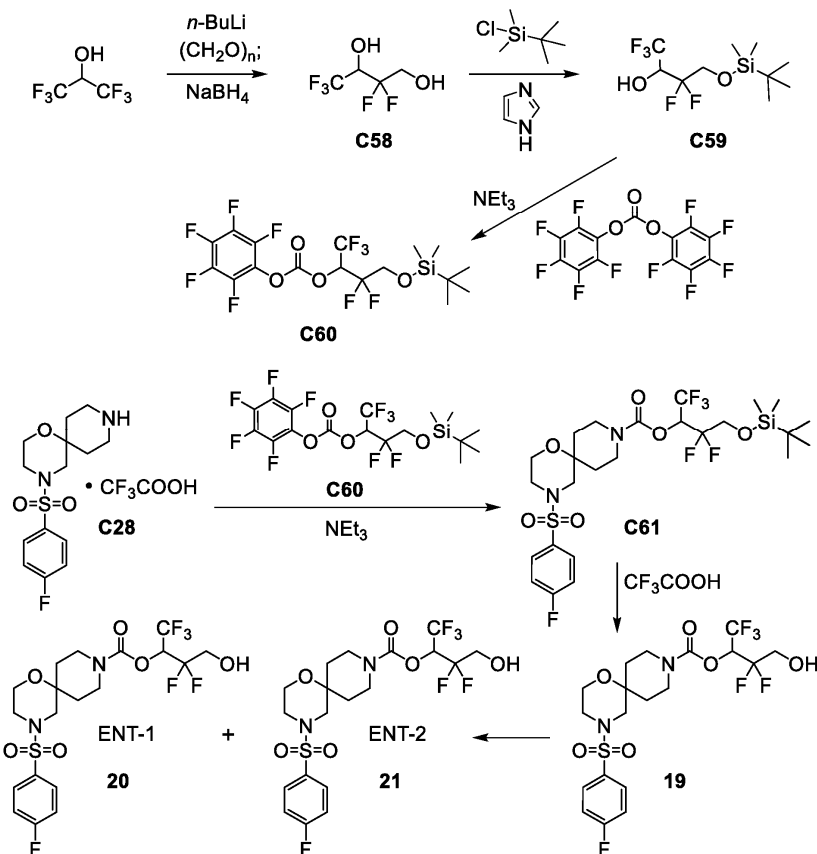
Трифторуксусную кислоту (0,40 мл, 5,2 ммоль) добавляли в раствор C57 (115 мг, 0,260 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и смешивали с дихлорметаном (5 мл) и триэтиламином (1,5 мл, 11 ммоль). В отдельной колбе, раствор C1 (65,0 мг, 0,260 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) последовательно обрабатывали бис-(пентафторфенил) карбонатом (102 мг, 0,259 ммоль) и триэтиламином (1,8 мл, 13 ммоль) и эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор, содержащий C57 с удаленными защитными группами, добавляли в карбонатную реакционную смесь и перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (60 мл) и органический слой промывали водным раствором гидрогенсульфата натрия (1 М, 60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате вязкое масло помещали в дихлорметан (5 мл); добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании реакционной смеси. Реакционную смесь оставляли перемешиваться еще в течение 30 мин, сразу после этого ее концентрировали в ва-

кууме, остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) и концентрировали еще раз. Очистку проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 35 до 55% В) с получением продукта. Выход: 12,3 мг, 24,7 мкмоль, 10%.

ЖХМС  $m/z$  499,2  $[M+H]^+$ . Время удержания: 2,79 мин [Аналитическая колонка для ВЭЖХ: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5,0 до 95% В, линейный в течение 4,0 мин; Скорость потока: 2 мл/мин].

Примеры 19, 20 и 21.

1,1,1,3,3-Пентафтор-4-гидроксипутан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (19); 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипутан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, ENT-1 (20) и 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипутан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, ENT-2 (21)



Стадия 1. Синтез 2,2,4,4,4-пентафторбутан-1,3-диола (C58).

$n$ -Бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах; 23,9 мл, 59,8 ммоль) по каплям добавляли в охлажденный до  $-78^\circ\text{C}$  раствор 1,1,1,3,3-гексафторпропан-2-ола (4,90 г, 29,2 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при  $-78^\circ\text{C}$ , затем оставляли нагреваться до  $0^\circ\text{C}$  и перемешиваться в течение 1 ч. Порциями добавляли параформальдегид (8,7 г, 0,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (50 мл), затем добавляли боргидрид натрия (3,7 г, 98 ммоль) {внимание: экзотермическая реакция, сопровождающаяся выделением газа!}, в процессе добавления, реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, чтобы контролировать реакцию. После завершения добавления перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре, сразу после этого реакционную смесь гасили добавлением 1 М водной соляной кислоты {внимание: выделение газа}. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде масла желто-коричневого цвета. Выход: 4,5 г, 25 ммоль, 86%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,50-4,38 (м, 1H), 4,14-4,02 (м, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H).

Стадия 2. Синтез 4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1,1,1,3,3-пентафторбутан-2-ола (C59).

$N,N$ -Диметилформамид (5 мл) добавляли в охлажденный до  $0^\circ\text{C}$  раствор C58 (6,30 г, 35,0 ммоль) и 1H-имидазола (2,62 г, 38,5 ммоль) в дихлорметане (60 мл). Затем вводили порциями трет-бутил(диметил)силил хлорид (5,27 г, 35,0 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 4 дней. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органи-

ческие слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; хроматографией на силикагеле (элюент: 5% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде масла желтого цвета. Выход: 3,0 г, 10 ммоль, 29%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,44-4,31 (м, 1H), 4,13-4,01 (м, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 1H), 0,92 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

Стадия 3. Синтез 4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1,1,1,3,3-пентафторбутан-2-ил пентафторфенил карбоната (C60).

бис-(Пентафторфенил) карбонат (158 мг, 0,401 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C59 (118 мг, 0,401 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). По каплям добавляли триэтиламин (122 мг, 1,20 ммоль) в реакционную смесь, которую недолго перемешивали на ледяной бане и затем оставляли нагреваться до 25°C и перемешиваться в течение 2 ч. Реакционный раствор C60 использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4. Синтез 4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1,1,1,3,3-пентафторбутан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C61).

Триэтиламин (118 мг, 1,17 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C28 (100 мг, 0,233 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Через несколько минут C60 (реакционный раствор из предыдущей стадии; 0,401 ммоль) по каплям добавляли в охлажденную до 0°C смесь, которую перемешивали на ледяной бане в течение нескольких минут, перемешивали при 28°C в течение 20 ч и затем охлаждали до 0°C. Получали вторую партию C60 (используя такой же объем и способ, как на стадии 3 выше; 0,401 ммоль) и ее добавляли в охлажденную до 0°C реакционную смесь, которую оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение ночи. После удаления летучих веществ в вакууме, остаток очищали с использованием препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 3:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 120 мг, 0,189 ммоль, 81%. С помощью анализа  $^1\text{H}$  ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,87-7,80 (м, 2H), 7,36 (ушир. дд,  $J=8,7$ , 8,7 Гц, 2H), 5,84-5,70 (м, 1H), 4,63-4,54 (м, 1H), 3,97-3,77 (м, 5H), 3,3-3,15 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,86-2,78 (м, 2H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,61-1,45 (м, 2H), [0,93 (с) и 0,90 (с), общий 9H], [0,12 (с), 0,10 (с) и 0,08 (с), общий 6H].

Стадия 5. Синтез 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипутан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (19).

Трифторуксусную кислоту (4 мл) и воду (1 мл) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор C61 (120 мг, 0,189 ммоль) в дихлорметане (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 3 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и разделяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл); органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 73 мг, 0,14 ммоль, 74%.

ЖХМС  $m/z$  521,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,84 (ушир. дд,  $J=8,8$ , 5,0 Гц, 2H), 7,37 (ушир. дд,  $J=8,8$ , 8,7 Гц, 2H), 5,86-5,73 (м, 1H), 3,91-3,72 (м, 6H), 3,3-3,17 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 3,01-2,94 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 2H).

Стадия 6. Выделение 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипутан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата, ENT-1 (20) и 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипутан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата, ENT-2 (21).

Рацемат 19 разделяли на составляющие продукт энантиомеры с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiral Technologies Chiralcel OD, 3 мкм; градиент: от 5 до 40% (2-пропанол, содержащий 0,05% диэтиламина) в диоксиде углерода]. Энантиомером, который элюируют первым, был 20, полученный в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 19,9 мг, 38,2 мкмоль, 27% при разделении.

ЖХМС  $m/z$  521,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,84 (ушир. дд,  $J=8,7$ , 5,1 Гц, 2H), 7,37 (ушир. дд,  $J=8,8$ , 8,7 Гц, 2H), 5,86-5,73 (м, 1H), 3,91-3,72 (м, 6H), 3,3-3,17 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 3,01-2,94 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,61-1,47 (м, 2H).

Время удержания с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии: 3,97 мин (Колонка: Chiral Technologies Chiralcel OD-3, 4,6×150 мм I.D., 3 мкм; Мобильная фаза А: диоксид углерода; Мобильная фаза В: 2-пропанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5 до 40% В; Скорость потока: 2,5 мл/мин).

Энантиомером, который элюируют вторым, был 21, также выделенный в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 19,6 мг, 37,6 мкмоль, 27% при разделении.

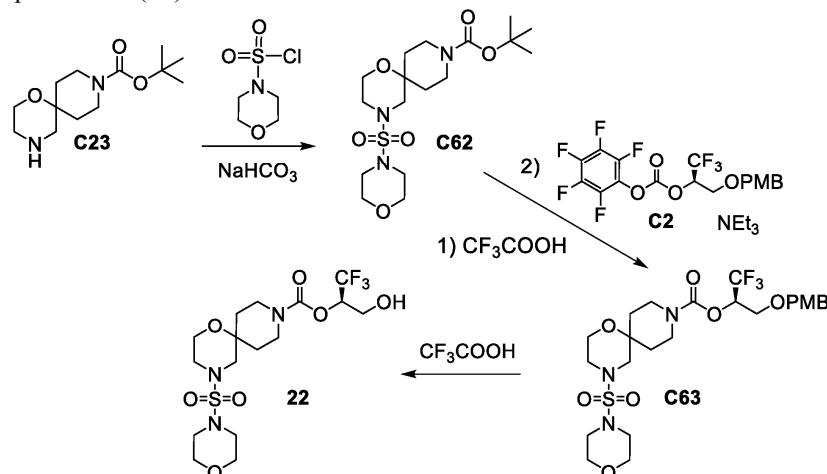
ЖХМС  $m/z$  521,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,87-7,81 (м, 2H), 7,41-7,33 (м, 2H), 5,85-5,73 (м, 1H), 3,91-3,72 (м, 6H), 3,3-3,17 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 3,01-2,94 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 2H).

Время удержания с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии: 4,38 мин (Аналогичные аналитические условия, как те, что описаны для 20).

Пример 22.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(морфолин-4-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (22)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-(морфолин-4-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C62).

Реакцию C23 с морфолин-4-сульфонил хлоридом проводили, используя способ, описанный для синтеза C32 из C31 в примере 7, получая продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 100 мг, 0,247 ммоль, 63%.

ЖХМС  $m/z$  428,2  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,81-3,70 (м, 8H), 3,29-3,21 (м, 6H), 3,15 (ушир. дд,  $J=12$ , 12 Гц, 2H), 3,06 (с, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,52-1,41 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксипензил)окси]пропан-2-ил 4-(морфолин-4-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C63).

Преобразование C62 в C63 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. ЖХМС промежуточного 4-(морфолин-4-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана, соли трифторуксусной кислоты:  $m/z$  306,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . В этом случае очистку проводили, используя препаративную тонкослойную хроматографию (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением C63 в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 90,0 мг, 0,155 ммоль, 65%.

ЖХМС  $m/z$  603,9  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,87 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,52-5,41 (м, 1H), 4,50 (AB квинтет,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=28,2$  Гц, 2H), 3,95-3,80 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,78-3,64 (м, 8H), 3,28-3,16 (м, 8H), 3,07-3,00 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H).

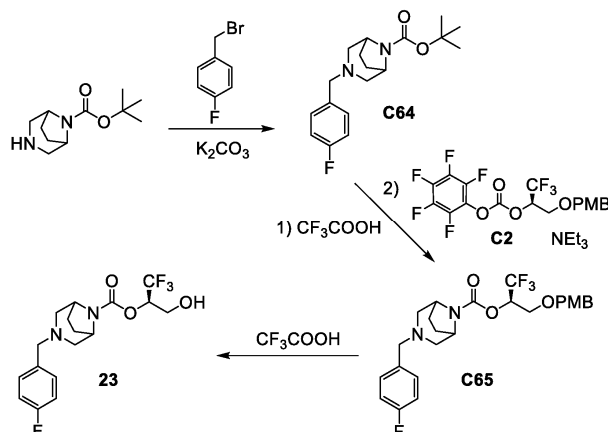
Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(морфолин-4-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (22).

Преобразование C63 в 22 проводили, используя способ, описанный для синтеза C35 из C34 в примерах 8 и 9. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: 0,225% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 25 до 45% В) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 33,4 мг, 72,3 мкмоль, 47%.

ЖХМС  $m/z$  462,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,32-5,21 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,96-3,82 (м, 3H), 3,82-3,69 (м, 6H), 3,34-3,18 (м, 8H), 3,07 (с, 2H), 2,34-2,21 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,6-1,42 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Пример 23.  
(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(4-фторбензил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (23)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (C64).

Раствор 1-(бромметил)-4-фторбензола (134 мг, 0,709 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) медленно добавляли при комнатной температуре в смесь трет-бутил 3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 0,706 ммоль) и карбоната калия (293 мг, 2,12 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 226 мг, 0,705 ммоль, количественный.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,30-7,24 (м, 2H), 6,99 (ушир. дд,  $J=8,8, 8,7$  Гц, 2H), 4,26-4,03 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,58 (дд,  $J=10,7, 2,3$  Гц, 2H), 2,36-2,16 (м, 2H), 1,93-1,78 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-(4-фторбензил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (C65).

Преобразование C64 в C65 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. ЖХМС промежуточного 3-(4-фторбензил)-3,8-диазацикло[3,2.1]октана, соль бис-(трифторуксусной кислоты):  $m/z$  221,1  $[M+H]^+$ . В этом случае очистку проводили с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 5% метанола в дихлорметане) с получением C65 в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 150 мг, 0,302 ммоль, 88% за две стадии.

ЖХМС  $m/z$  497,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(4-фторбензил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (23).

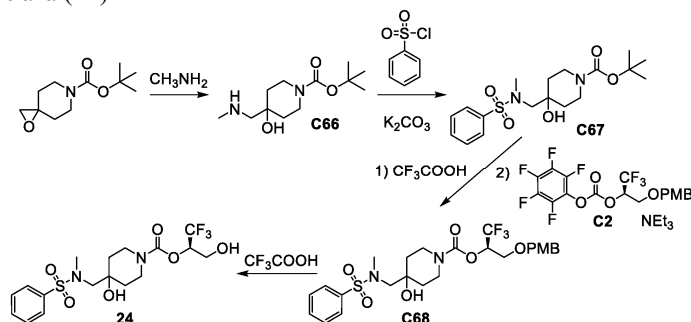
Преобразование C65 в 23 проводили, используя способ, описанный для синтеза 7 из C32 в примере 7. В этом случае очистку проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: 0,225% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 10 до 30% В) с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 75 мг, 0,199 ммоль, 66%.

ЖХМС  $m/z$  377,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,31-7,23 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 7,01 (ушир. дд,  $J=8,8, 8,7$  Гц, 2H), 5,33-5,22 (м, 1H), 4,31-4,21 (м, 2H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,49-3,43 (м, 2H), 2,69-2,61 (м, 2H), 2,38-2,20 (м, 3H), 2,00-1,84 (м, 4H).

Пример 24.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-гидрокси-4-[[метил(фенилсульфонил)амино]метил]-пиперидин-1-карбоксилата (24)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-гидрокси-4-[(метиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилата (C66).

Метиламин (2 М раствор в тетрагидрофуране; 0,245 мл, 0,490 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (95 мг, 0,44 ммоль) в этаноле (2 мл) и реакцию

смесь нагревали до 80°C в течение 20 ч. Концентрацией в вакууме получали продукт в виде масла (105 мг); это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез трет-бутил 4-гидрокси-4-{{метил(фенилсульфонил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (С67).

В раствор С66 (из предыдущей стадии; 105 мг, <0,44 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли бензолсульфонил хлорид (0,110 мл, 0,862 ммоль) и карбонат калия (119 мг, 0,861 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме, хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат) получали продукт в виде смолистого вещества. Выход: 115 мг, 0,299 ммоль, 68% за две стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82-7,77 (м, 2H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 3,95-3,81 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 2H), 3,04-2,91 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксibenзил)окси]пропан-2-ил 4-гидрокси-4-{{метил(фенилсульфонил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (С68).

Преобразование С67 в С68 проводили, используя способ, описанный для синтеза С34 из С33 в примерах 8 и 9. ЖХМС промежуточного N-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-N-метилбензолсульфонамида, соли трифторуксусной кислоты: m/z 285,0 [M+H]<sup>+</sup>. В этом случае очистку проводили с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 40 до 60% этилацетата в петролейном эфире), получая С68 в виде бесцветного смолистого вещества. С помощью анализа <sup>1</sup>H ЯМР было определено, что вещество было смесью диастереомеров. Выход: 130 мг, 0,232 ммоль, 78% за две стадии.

ЖХМС m/z 583,1 [M+Na<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (ушир. д, J=8 Гц, 2H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,92-6,84 (м, 2H), 5,55-5,43 (м, 1H), 4,51 (AB кватер, дублет, направленный в область сильного поля, является уширенным, J<sub>AB</sub>=11,7 Гц, Δν<sub>AB</sub>=29 Гц, 2H), 4,07-3,90 (м, 2H), 3,85-3,65 (м, 2H), [3,82 (с) и 3,77 (с), общий 3H], 3,37-3,22 (м, 2H), 3,01-2,79 (м, 2H), [2,91 (с) и 2,87 (с), общий 3H], 1,75-1,64 (м, 2H), 1,55-1,43 (м, 2H).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-гидрокси-4-{{метил(фенилсульфонил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (24).

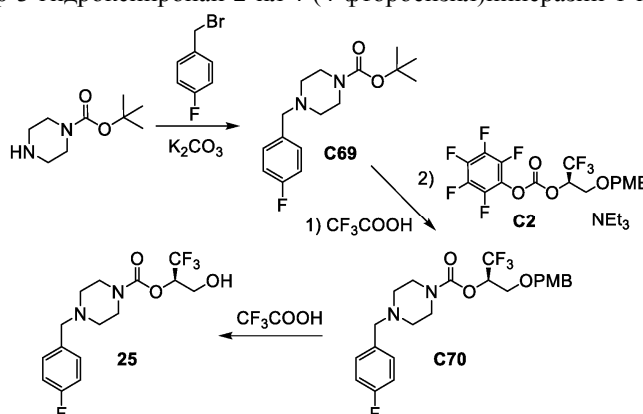
Трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 16 ммоль) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор С68 (130 мг, 0,232 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, сразу после этого добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, пока pH смеси не достигнет приблизительно 8. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества не совсем белого цвета; очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30 до 50% В) получали продукт. Выход: 51,6 мг, 0,117 ммоль, 50%.

ЖХМС m/z 463,1 [M+Na<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83-7,77 (м, 2H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,05-3,92 (м, 3H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,41-3,22 (м, 2H), 3,04-2,93 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,84-2,74 (ушир. с, 1H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,64-1,46 (м, 2H).

Пример 25.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилат (25)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (С69).

В нагретый до 30°C раствор трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 1,07 ммоль) и карбоната калия (445 мг, 3,22 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) по каплям добавляли раствор 1-(бромметил)-4-фторбензола (203 мг, 1,07 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 30°C, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 250 мг, 0,849 ммоль, 79%.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (ушир. дд,  $J=8,2, 5,5$  Гц, 2H), 7,01 (ушир. дд,  $J=8,8, 8,7$  Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,43 (ушир. дд,  $J=5,5$  Гц, 4H), 2,37 (ушир. дд,  $J=5,5$  Гц, 4H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-пиперазин-1-карбоксилата (C70).

Преобразование C69 в C70 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. В этом случае очистку проводили, используя препаративную тонкослойную хроматографию (элюент: 3:1 петroleйный эфир/этилацетат) с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 71 мг, 0,15 ммоль, 74% за две стадии.

ЖХМС  $m/z$  471,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31-7,22 (м, 4H), 7,01 (ушир. дд,  $J=8,8, 8,7$  Гц, 2H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,53-5,43 (м, 1H), 4,51 (AB кватет,  $J_{\text{AB}}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{\text{AB}}=27,9$  Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,76 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=11,1, 4,0$  Гц, 1H), 3,69 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=11,2, 7,0$  Гц, 1H), 3,60-3,45 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 2,51-2,36 (м, 4H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (25).

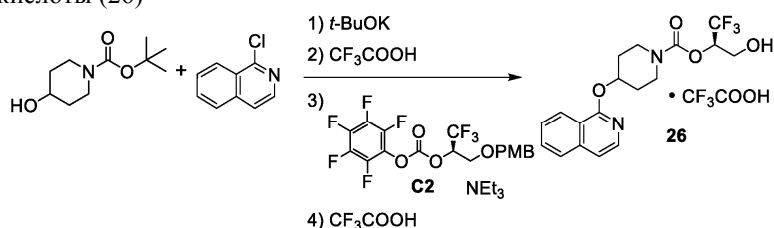
Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в охлажденный до  $0^\circ\text{C}$  раствор C70 (61 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, сразу после этого ее подщелачивали до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративной тонкослойной хроматографией (элюент: 10:1 дихлорметан/метанол) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 24,2 мг, 69,1 мкмоль, 53%.

ЖХМС  $m/z$  351,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (ушир. дд,  $J=8,2, 5,6$  Гц, 2H), 7,02 (ушир. дд,  $J=8,7, 8,7$  Гц, 2H), 5,30-5,20 (м, 1H), 4,00 (ушир. дд, половина картины ABX сигнала,  $J=12,3$  Гц, 1H), 3,86 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=12,4, 6,8$  Гц, 1H), 3,63-3,43 (м, 4H), 3,49 (с, 2H), 2,52-2,34 (м, 4H).

Пример 26.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(изохинолин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат, соль трифторуксусной кислоты (26)



Раствор трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (30,2 мг, 0,15 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (0,5 мл) добавляли в 1-хлоризохинолина (24,5 мг, 0,15 ммоль) в реакционной колбе. Добавляли трет-бутоксид калия (1 М раствор в тетрагидрофуране; 0,45 мл, 0,45 ммоль) и реакционную смесь встряхивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч, затем при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь затем разделяли между полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1,5 мл) и этилацетатом (2,4 мл) и подвергали перемешиванию вихревым способом, затем центрифугированию с разрушением эмульсии. Органический слой элюировали через картридж для твердофазной экстракции (6 мл), наполненный сульфатом натрия ( $\sim 1$  г); процедуру экстракции повторяли дважды и объединенные элюенты концентрировали в вакууме. Добавляли смесь трифторуксусной кислоты и 1,2-дихлорэтана (1:1, 1 мл) и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и растворяли в 1,2-дихлорэтана (2,4 мл) с перемешиванием вихревым способом. Данное вещество загружали в SCX (сольный катионообменник) картридж для твердофазной экстракции (Silicycle, 6 мл, 1 г); колбу ополаскивали смесью метанола и 1,2-дихлорэтана (1:1;  $2 \times 2,4$  мл). Картридж элюировали метанолом (5 мл), затем раствором триэтиламина в метаноле (1 М, 7,5 мл), элюируя промежуточное соединение с удаленными защитными группами. Фракции, содержащие предпочтительное вещество, концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом ( $2 \times 1$  мл) для удаления следов метанола. Остаток растворяли в дихлорметане (0,5 мл).

Неочищенный раствор C2 получали отдельно следующим образом: бис-(пентафторфенил) карбонат (1,89 г, 4,80 ммоль) и триэтиламин (13,4 мл, 96,1 ммоль) добавляли в раствор C1 (1,23 г, 4,91 ммоль), который перемешивался, в тетрагидрофуране (15 мл). Добавляли достаточное количество тетрагидрофурана, чтобы довести общий объем до 32 мл, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Часть этого неочищенного раствора C2 (1,0 мл, 0,15 ммоль C2 и 3 ммоль триэтиламина) добавляли в аминный раствор с удаленными защитными группами, полученный выше, и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем разделяли между полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1,5 мл) и этилацетата (2,4 мл) и подвергали пере-

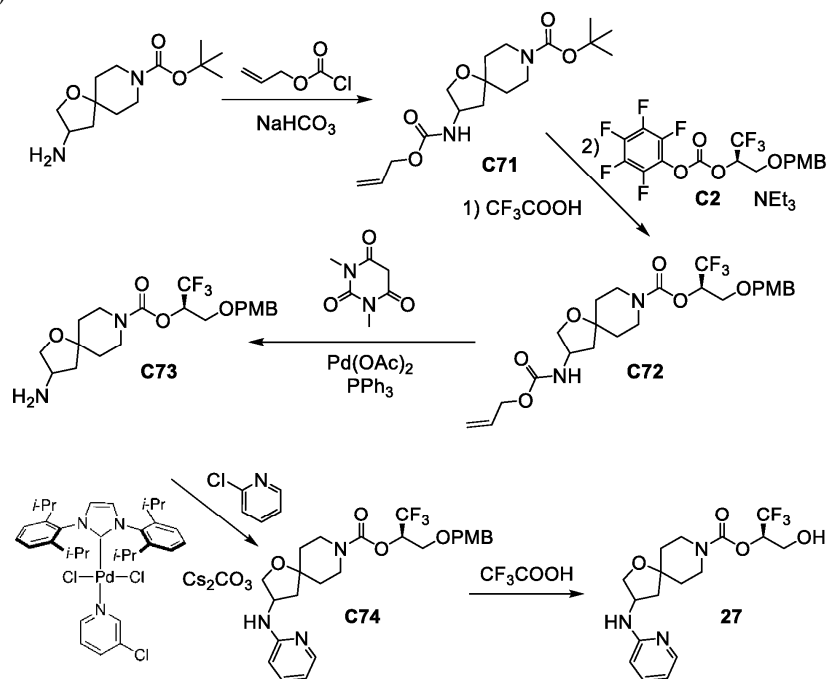
мешиванию вихревым способом. Органический слой элюировали через картридж для твердофазной экстракции (6 мл), наполненный сульфатом натрия (~1 г); процедуру экстракции повторяли дважды и объединенные элюенты концентрировали в вакууме. Данное вещество обрабатывали смесью трифторуксусной кислоты и 1,2-дихлорэтана (1:1, 1 мл) и встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, сразу после этого смесь концентрировали в вакууме и очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 20 до 100% В) с получением продукта. Выход: 2,5 мг, 6,5 мкмоль, 4%.

ЖХМС  $m/z$  385,1  $[M+H]^+$ .

Время удержания: 3,01 мин [условия аналитической ВЭЖХ - Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 м, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5,0 до 95% В, линейный в течение 4,0 мин; Скорость потока: 2 мл/мин].

Пример 27.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(пиридин-2-иламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (27)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 3-[[проп-2-ен-1-илокси]карбонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C71).

Проп-2-ен-1-ил карбонохлоридат (9,87 г, 81,9 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор трет-бутил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (14,0 г, 54,6 ммоль) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (400 мл) и тетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч, сразу после этого ее фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Водный слой из объединенных фильтратов экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония (3×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде масла желтого цвета, которое затвердевает при выдерживании при комнатной температуре. Выход: 18,3 г, 53,8 ммоль, 98%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,98-5,85 (м, 1H), 5,34-5,27 (м, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,56 (ушир. д,  $J=4,6$  Гц, 2H), 4,38-4,28 (м, 1H), 4,00 (дд,  $J=9,5$ , 5,6 Гц, 1H), 3,67 (ушир. дд,  $J=9,7$ , 4,0 Гц, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,37-3,24 (м, 2H), 2,13 (дд,  $J=13,3$ , 7,6 Гц, 1H), 1,72-1,49 (м, 5H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[[проп-2-ен-1-илокси]карбонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C72).

Преобразование C71 в C72 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9. Продукт выделяли в виде масла светло-желтого цвета. Выход: 12,6 г, 24,2 ммоль, 89% за две стадии.

ЖХМС  $m/z$  539,1  $[M+Na]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,98-5,85 (м, 1H), 5,53-5,41 (м, 1H), 5,35-5,26 (м, 1H), 5,26-5,19 (м, 1H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,62-4,50 (м, 3H), 4,46 (д, по-

ловина АВ квартета,  $J=11,7$  Гц, 1Н), 4,38-4,26 (м, 1Н), 4,04-3,96 (м, 1Н), 3,85-3,62 (м, 4Н), 3,81 (с, 3Н), 3,41-3,25 (м, 2Н), 2,19-2,06 (м, 1Н), 1,78-1,46 (м, 5Н, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C73).

Ацетат палладия(II) (520 мг, 2,32 ммоль) добавляли в раствор C72 (12,6 г, 24,2 ммоль), 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-триона (7,62 г, 48,8 ммоль) и трифенилфосфина (1,92 г, 7,32 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь нагревали до  $35^{\circ}\text{C}$  в течение 5 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 100% этилацетат в петролейном эфире, затем с градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета. Выход: 9,40 г, 21,7 ммоль, 90%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2Н), 6,87 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2Н), 5,53-5,41 (м, 1Н), 4,50 (АВ квартет,  $J_{\text{AB}}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{\text{AB}}=26,7$  Гц, 2Н), 4,02-3,94 (м, 1Н), 3,87-3,62 (м, 4Н), 3,80 (с, 3Н), 3,42-3,17 (м, 4Н), 2,18-2,05 (м, 1Н), 1,86-1,59 (м, 4Н), 1,55-1,46 (м, 1Н).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-(пиридин-2-иламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C74).

Смесь C73 (100 мг, 0,231 ммоль), 2-хлорпиридина (52,5 мг, 0,462 ммоль), дихлорида [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (15,8 мг, 23,2 мкмоль) и карбоната цезия (226 мг, 0,694 ммоль) в толуоле (9 мл) нагревали при  $130^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: этилацетат), затем второй очистке с помощью препаративной тонкослойной хроматографии [элюент: (1:1 этилацетат/петролейный эфир), содержащий 0,5% гидроксида аммония] с получением продукта в виде смолистого вещества светло-желтого цвета. Выход: 36 мг, 71 мкмоль, 31%.

ЖХМС  $m/z$  532,2  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=4$  Гц, 1Н), 7,43 (дд,  $J=8, 8$  Гц, 1Н), 7,24 (д,  $J=8,4$  Гц, 2Н), 6,88 (ушир. д,  $J=8$  Гц, 2Н), 6,64-6,59 (м, 1Н), 6,38 (д,  $J=8$  Гц, 1Н), 5,53-5,43 (м, 1Н), 4,64-4,58 (м, 1Н), 4,55 (д, половина АВ квартета,  $J=12$  Гц, 1Н), 4,51-4,40 (м, 2Н), 4,19-4,12 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,8-3,65 (м, 4Н), 3,44-3,31 (м, 2Н), 2,27-2,15 (м, 1Н), 1,85-1,51 (м, 5Н, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(пиридин-2-иламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (27).

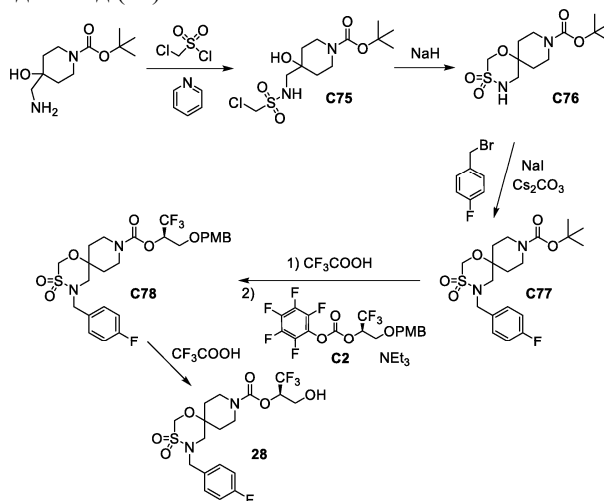
Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в охлажденный до  $0^{\circ}\text{C}$  раствор C74 (18 мг, 35 мкмоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин, сразу после этого ее обрабатывали водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 15$  мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 8 до 28% В) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 10,0 мг, 25,7 мкмоль, 73%.

ЖХМС  $m/z$  389,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,93 (ушир. д,  $J=5$  Гц, 1Н), 7,42 (ушир. дд,  $J=8, 7$  Гц, 1Н), 6,59-6,52 (м, 2Н), 5,33-5,24 (м, 1Н), 4,49-4,40 (м, 1Н), 4,14 (дд,  $J=9, 6$  Гц, 1Н), 3,91-3,83 (м, 1Н), 3,81-3,67 (м, 4Н), 2,26 (дд,  $J=13, 8$  Гц, 1Н).

Пример 28.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-1-окса-3-тиа-4,9-дiazаспиро[5.5]-ундекан-9-карбоксилат 3,3-диоксид (28)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-({[(хлорметил)сульфонил]амино}метил)-4-гидроксипиридин-1-карбоксилата (C75).

Пиридин (3,0 мл, 37 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил 4-(аминометил)-4-гидроксипиридин-1-карбоксилата (2 г, 8,7 ммоль) в дихлорметане (40 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли раствор хлорметансульфонил хлорида (0,930 мл, 10,2 ммоль) в дихлорметане (40 мл) в течение 25 мин и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 5 мин перед нагреванием до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. После того как растворители удаляли в вакууме, остаток разделяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Хроматографией на силикагеле (элюенты: 50%, затем 75%, затем 90% этилацетата в гептане) получали продукт в виде клейкого твердого вещества желтого цвета. Выход: 851 мг, 2,48 ммоль, 28%.

ЖХМС  $m/z$  341,5  $[M-H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,28 (ушир. т,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,83 (ушир. дд,  $J=13,6$ , 4,4 Гц, 2H), 3,24-3,15 (м, 4H), 1,69-1,61 (м, 2H), 1,56 (дд,  $J=13,5$ , 11,1, 4,7 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 1-окса-3-тиа-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат 3,3-диоксида (C76).

Раствор C75 (360 мг, 1,05 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (60% суспензия в минеральном масле; 109 мг, 2,72 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре, добавляли еще гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле; 109 мг, 2,72 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 дней при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь разбавляли этилацетатом; водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 25 до 50% этилацетата в гептане) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 430 мг, предполагаемый количественный. ГХМС  $m/z$  306,1  $[M]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,67 (с, 2H), 4,63 (ушир. т,  $J=7$  Гц, 1H), 3,99-3,81 (м, 2H), 3,45 (ушир. д,  $J=7$  Гц, 2H), 3,06 (ушир. дд,  $J=12$ , 11 Гц, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,49 (дд,  $J=14,0$ , 11,8, 4,7 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 4-(4-фторбензил)-1-окса-3-тиа-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат 3,3-диоксида (C77).

Смесь C76 (100 мг, 0,326 ммоль), йодида натрия (74 мг, 0,49 ммоль), карбоната цезия (319 мг, 0,979 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) обрабатывали 1-(бромметил)-4-фторбензолом (63 мкл, 0,51 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали через диатомовую землю и фильтрующую прокладку ополаскивали ацетонитрилом. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток дважды очищали с помощью хроматографии на силикагеле (№ 1 - градиент: от 10 до 33% этилацетата в гептане; № 2 - дихлорметан в качестве элюента, затем с градиентом от 5 до 33% этилацетата в гептане) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 128 мг, 0,309 ммоль, 95%.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,32-7,27 (м, 2H), 7,07 (ушир. дд,  $J=8,6$ , 8,6 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,27-4,17 (ушир. с, 2H), 3,74-3,59 (м, 2H), 3,14-2,99 (м, 4H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,33 (дд,  $J=14,1$ , 11,3, 4,6 Гц, 2H).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-1-окса-3-тиа-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата 3,3-диоксида (C78).

Преобразование C77 в C78 проводили, используя способ, описанный для синтеза C34 из C33 в примерах 8 и 9.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) промежуточного 4-(4-фторбензил)-1-окса-3-тиа-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана 3,3 -диоксида, соли трифторуксусной кислоты,  $\delta$  7,44-7,38 (м, 2H), 7,11 (ушир. дд,  $J=8,8$ , 8,8 Гц, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,26 (ушир. с, 2H), 3,24-3,17 (м, 2H), 3,23 (с, 2H), 3,17-3,08 (м, 2H), 2,34-2,26 (м, 2H), 1,58 (дд,  $J=15$ , 13, 5 Гц, 2H).

ЖХМС  $m/z$  315,3  $[M+H]^+$ .

В этом случае очистку проводили с помощью хроматографии на силикагеле (элюенты: 10%, затем 25%, затем 50% этилацетата в гептане), получая C78 в виде клейкого твердого вещества белого цвета. Выход: 156 мг, 0,264 ммоль, 85%.

ЖХМС  $m/z$  613,1  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,29 (ушир. дд,  $J=8,6$ , 5,3 Гц, 2H), 7,26-7,16 (ушир. м, 2H), 7,07 (ушир. дд,  $J=8,6$ , 8,6, 2H), 6,91-6,81 (ушир. м, 2H), 5,49-5,38 (м, 1H), 4,73-4,63 (м, 2H), 4,55-4,39 (м, 2H), 4,33-4,14 (м, 2H), 3,88-3,7 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,73 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=11,1$ , 3,8 Гц, 1H), 3,65 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=11,1$ , 7,2 Гц, 1H), 3,22-2,99 (м, 4H), 2,12-1,91 (м, 2H), 1,40-1,23 (м, 2H).

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-1-окса-3-тиа-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата 3,3-диоксида (28).

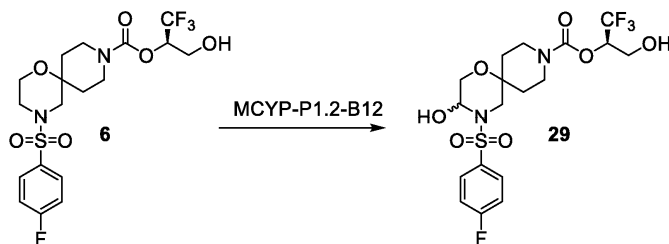
Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли порциями в охлажденный до 0°C раствор С78 (151 мг, 0,256 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и остаток разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под пониженным давлением и хроматографировали на силикагеле (элюенты: 10%, затем 25%, затем 50% этилацетата в гептане) с получением продукта в виде клейкого твердого вещества белого цвета. Выход: 109 мг, 0,232 ммоль, 91%.

ЖХМС  $m/z$  471,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,30 (ушир. дд,  $J=8,5$ , 5,4 Гц, 2H), 7,08 (ушир. дд,  $J=8,6$ , 8,5 Гц, 2H), 5,27-5,17 (м, 1H), 4,74-4,63 (м, 2H), 4,34-4,13 (м, 2H), 3,98 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=12,5$ , 3,3 Гц, 1H), 3,92-3,73 (м, 3H), 3,27-3,01 (м, 4H), 2,15-1,96 (м, 2H), 1,43-1,3 (м, 2H).

Пример 29.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-3-гидрокси-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (29)



Смесь реакционного буфера MicroCyp® (Codexis; 519,0 мг) смешивали с деионизированной водой (28,1 мл) с получением буферного раствора, содержащего  $NADP^+$ , глюкозу, глюкозодегидрогеназу и фосфат калия. Соединение 6 (6,0 мг, 13 мкмоль) растворяли в смеси диметилсульфоксида (0,72 мл) и буферного раствора (0,24 мл).

МСУР-Р1, 2-В12 (Codexis; 6,8 мг, 0,72 нмоль/мг) обрабатывали буферным раствором, полученным выше (27,4 мл), затем раствором 6, полученным выше. Реакционную смесь разделяли пополам (14,2 мл каждые) и помещали в две 25 мл стеклянные колбы; реакционные смеси оставляли ненакрытыми и встряхивали на орбитальном встряхивателе (30°C, 225 об/мин) в течение 24 ч. Объединенные реакционные смеси содержали:

$[MCYP-P1,2-B12] = 0,24$  мг/мл (0,17 мкм, 6,8 мг, 4,89 нмоль),

$[6] = 0,21$  мг/мл (0,44 mM, 6,0 мг, 13 мкмоль) 2,5% диметилсульфоксида,

$[NADP^+] = 0,75$  мг/мл (0,99 mM, 21,5 мг, 28,1 мкмоль),

$[Глюкоза] = 3,55$  мг/мл (19,7 mM, 100,8 мг, 559,7 мкмоль),

$[Глюкозодегидрогеназа] = 0,39$  мг/мл (11,2 мг),

Буфер 0,1 М фосфат калия, pH 8,0.

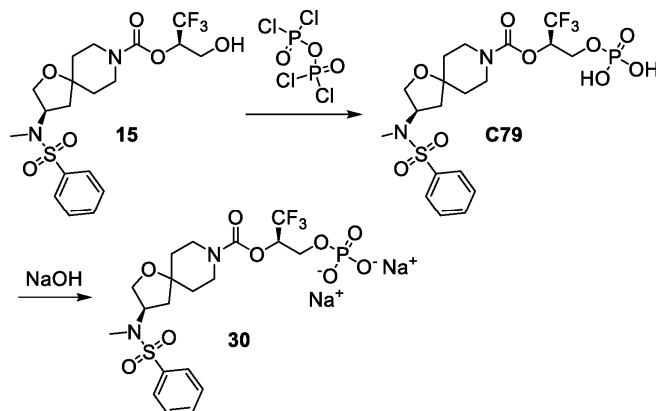
Через 24 ч неочищенные реакционные смеси объединяли и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Luna (2) C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 50 до 100% В) с получением продукта в виде твердого вещества (3,0 мг), которое, как было предусмотрено, было смесью диастереомеров. 1-мерное и 2-мерное ЯМР спектроскопические исследования установили региохимию окисления, как показано, для 29.  $^1H$  ЯМР указывает, что присутствуют некоторые примеси; пики, принадлежащие продукту, были идентифицированы с помощью 2D ЯМР. Выход, скорректирован количественным ЯМР: 1,6 мг, 3,3 мкмоль, 25%.

ЖХМС  $m/z$  469,2  $[(M - H_2O)+H]^+$  и 509,1  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,93-7,88 (м, 2H), 7,42 (ушир. дд,  $J=8,9$ , 8,8 Гц, 2H), 5,25-5,17 (м, 1H), 5,17 (ушир. с, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,70-3,53 (м, 5H), 3,26-3,13 (м, 2H), 3,19 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,53-1,41 (м, 2H).

Пример 30.

(2R)-3,3,3-Трифтор-2-[(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил} карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевая соль (30)



Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-(фосфоноокси)пропан-2-ил (3R)-3-[метил(фенилсульфонил)-амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C79).

Дифосфорил тетрахлорид (98%, 850 мкл, 6,02 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор 15 (560 мг, 1,20 ммоль) в ацетонитриле (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, сразу после этого ее выливали на лед. После того как смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,75 ч, полученную в результате смесь концентрировали в вакууме, для удаления ацетонитрила. Водный остаток экстрагировали 4 раза этилацетатом и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученное прозрачное масло обрабатывали диэтиловым эфиром и снова концентрировали в вакууме; обработку диэтиловым эфиром повторяли, получая продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 510 мг, 0,933 ммоль, 78%.

ЖХМС  $m/z$  547,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,85-7,80 (м, 2H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 5,53-5,43 (м, 1H), 4,75-4,64 (м, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 3,80 (дд,  $J=10,0$ , 7,4 Гц, 1H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,55 (дд,  $J=10,1$ , 5,0 Гц, 1H), 3,38-3,18 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 2,76 (с, 3H), 1,91 (ушир. дд,  $J=13,3$ , 9,3 Гц, 1H), 1,78-1,57 (м, 3H), 1,51 (дд,  $J=13,5$ , 6,8 Гц, 1H), 1,48-1,37 (м, 1H).

Стадия 2. Синтез (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил} карбонил)окси]пропил фосфата, динатриевой соли (30).

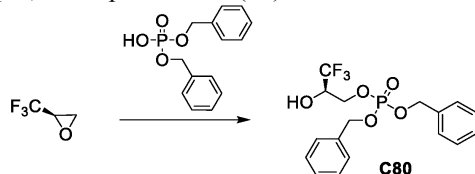
В раствор C79 (820 мг, 1,50 ммоль) в этаноле (9 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М; 2,9 мл, 2,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли этанол (10 мл) и смесь концентрировали в вакууме; обработку этанолом повторяли три раза; полученное в результате твердое вещество промывали этанолом и собирали фильтрованием, получая продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 660 мг, 1,12 ммоль, 75%.

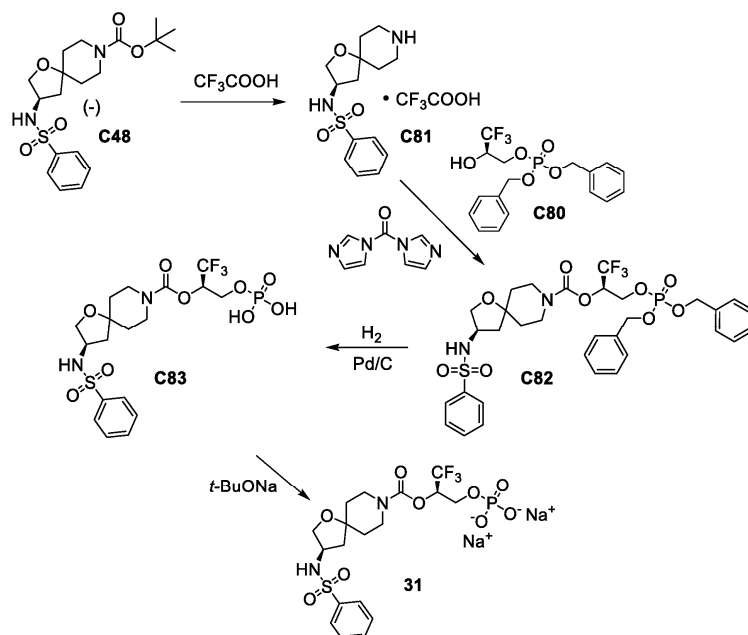
ЖХМС  $m/z$  547,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  7,85-7,80 (м, 2H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 5,46-5,36 (м, 1H), 4,78-4,65 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 4,15-4,08 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,85 (дд,  $J=10$ , 8 Гц, 1H), 3,63-3,25 (м, 5H), 2,76 (с, 3H), 1,94 (дд,  $J=13,6$ , 9,3 Гц, 1H), 1,79-1,57 (м, 3H), 1,57-1,40 (м, 1H), 1,49 (дд,  $J=13,7$ , 6,7 Гц, 1H).

Пример 31.

(2R)-3,3,3-Трифтор-2-[(3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил} карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевая соль (31)





Стадия 1. Синтез дибензил (2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил фосфата (C80).

(2R)-2-(Трифторметил)оксиран (14,85 г, 132,5 ммоль) добавляли в дибензилгидрогенфосфата (99%, 10,8 г, 38,4 ммоль) в стакане из темного стекла и густую суспензию нагревали на масляной бане при 65°C в течение 25 ч. Излишек (2R)-2-(трифторметил)оксирана удаляли путем концентрирования в вакууме. Полученное в результате масло разбавляли дихлорметаном (10 мл) и подвергали хроматографии на силикагеле (элюенты: 5%, затем 10%, затем 15%, затем 20% этилацетата в дихлорметане) с получением масла бледно-желтого цвета, которое обрабатывали гептаном (90 мл) и энергично перемешивали. Полученные твердые вещества оставляли преобразовываться в гранулы в течение 1,5 ч, сразу после этого их собирали с помощью фильтрования и промывали гептаном (38 мл), получая продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 9,11 г, 23,3 ммоль, 61%. Точка плавления: ~45°C с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,42-7,34 (м, 10H), 5,06 (д, J=8,3 Гц, 4H), 4,27-4,14 (м, 2H), 4,14-4,05 (м, 1H).

Стадия 2. Синтез N-[(3R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ил]бензолсульфонамида, соли трифторуксусной кислоты (C81).

Преобразование C48 (1,3 г, 3,3 ммоль) в C81 проводили, используя способ, описанный для синтеза C10 из C9 в примере 1. Продукт получали в виде бесцветного масла и использовали без дополнительной очистки. С помощью <sup>1</sup>H ЯМР идентифицировали, что продукт был загрязненным. Выход: 2,17 г, предполагаемый количественный.

ЖХМС m/z 297,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), пики продукта только: δ 7,89-7,85 (м, 2H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,88 (дд, половина картины ABX сигнала, J=9,7, 5,6 Гц, 1H), 3,62 (ушир. дд, J=9,8, 4,4 Гц, 1H), 3,38-3,24 (м, 4H), 2,05 (дд, J=13,6, 7,3 Гц, 1H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез (2R)-3-{[бис-(бензилокси)фосфорил]окси}-1,1,1-трифторпропан-2-ил (3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C82).

Соединение C80 (1,90 г, 4,87 ммоль) добавляли в раствор 1,1'-карбонилдиимидазола (790 мг, 4,87 ммоль) в ацетонитриле (23 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1,5 ч при комнатной температуре, сразу после этого по каплям добавляли раствор C81 (из предыдущей стадии, 2,00 г) в ацетонитриле (2 мл) в течение 1 мин. После того как смесь перемешивали в течение дополнительных 5 ч при комнатной температуре, смесь разделяли между этилацетатом (250 мл) и водой (250 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; хроматографией на силикагеле (градиент: от 30 до 80% этилацетата в гептане) получали продукт в виде бесцветного масла. Выход: 2,02 г, 2,83 ммоль, 66% за две стадии.

ЖХМС m/z 713,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (ушир. д, J=8 Гц, 2H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,40-7,30 (м, 10H), 5,46-5,36 (м, 1H), 5,09-4,96 (м, 4H), 4,73-4,62 (м, 1H), 4,28-4,16 (м, 2H), 3,99-3,86 (м, 1H), 3,85-3,60 (м, 3H), 3,56-3,45 (м, 1H), 3,31-3,14 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 1H), 1,67-1,45 (м, 4H), 1,44-1,3 (м, 1H).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-(фосфоноокси)пропан-2-ил (3R)-3-[(фенилсульфонил)-амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (С83).

Раствор С82 (1,80 г, 2,53 ммоль) в метаноле (50 мл) обрабатывали 10% палладия на угле (180 мг) и гидрогенизировали при 25 фунт/кв.дюйм, используя реактор Парра, в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали в вакууме с получением масла, которое помещали в метанол (20 мл) и снова концентрировали под пониженным давлением. Продукт получали в виде хрупкого пенообразного вещества. Выход: 1,14 г, 2,14 ммоль, 85%.

ЖХМС  $m/z$  533,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,87 (ушир. д,  $J=8$  Гц, 2H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 5,53-5,41 (м, 1H), 4,39-4,15 (м, 2H), 3,98-3,18 (м, 7H), 2,06-1,92 (м, 1H), 1,88-1,43 (м, 5H).

Стадия 5. Синтез (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил]карбонил)окси]пропил фосфата, динатриевой соли (31).

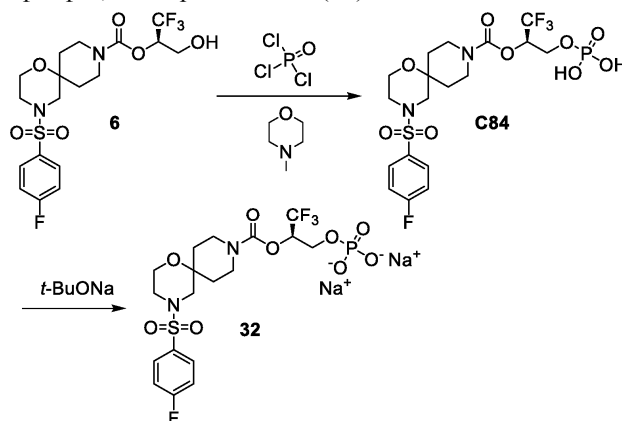
трет-Бутоксид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране, 1,98 мл, 3,96 ммоль) по каплям добавляли в течение 5 мин в охлажденный до 0°C раствор С83 (1,08 г, 2,03 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 2 ч. Полученное в результате твердое вещество собирали на тефлоновом фильтре, получая продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,02 г, 1,77 ммоль, 87%.

ЖХМС  $m/z$  532,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  7,90 (ушир. д,  $J=8$  Гц, 2H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,66 (ушир. д,  $J=8$ , 8 Гц, 2H), 5,47-5,37 (м, 1H), 4,14-4,05 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 3H), 3,68-3,31 (м, 5H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,80-1,49 (м, 5H).

Пример 32.

(2R)-3,3,3-Трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил]карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевая соль (32)



Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-(фосфоноокси)пропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (С84).

4-Метилморфолин (14,5 мл, 132 ммоль) добавляли в раствор 6 (12,3 г, 26,1 ммоль) в ацетонитриле (750 мл) и реакционную смесь охлаждали до -10°C на бане лед с солью.

Добавляли оксихлорид фосфора (2,9 мл, 31 ммоль) в течение 1 мин с энергичным перемешиванием и реакционную смесь оставляли перемешиваться при -10°C в течение 1 ч, сразу после этого ее выливали в ледяную воду (500 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч для обеспечения полного гашения излишка реагента. После концентрирования смеси до приблизительно половины первоначального объема остаточную жидкость экстрагировали этилацетатом (1 л) и органический слой последовательно промывали водной соляной кислотой (1 М; 3×300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде хрупкого пенообразного вещества (15,0 г), содержащего некоторое количество этилацетата, как определено с помощью анализа  $^1H$  ЯМР. Выход, скорректирован на этилацетат: 14,2 г, 25,8 ммоль, 99%.

ЖХМС  $m/z$  550,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,81-7,73 (м, 2H), 5,57-5,48 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 1H), 3,97-3,74 (м, 4H), 3,35-3,11 (м, 2H), 3,06-2,89 (м, 2H), 2,89-2,72 (м, 2H), 2,03-1,87 (м, 2H), 1,68-1,46 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил]карбонил)окси]пропил фосфата, динатриевой соли (32).

Раствор С84 (20,0 г, 36,3 ммоль) в воде (1,2 л), перемешивающийся, обрабатывали твердым бикарбонатом натрия, пока pH смеси не будет приблизительно 7. Смесь промывали этилацетатом (500 мл) и водный слой подкисляли до pH 1,5-2 добавлением порциями концентрированной соляной кислоты. Смесь затем экстрагировали этилацетатом (1,5 л); органический слой промывали насыщенным водным



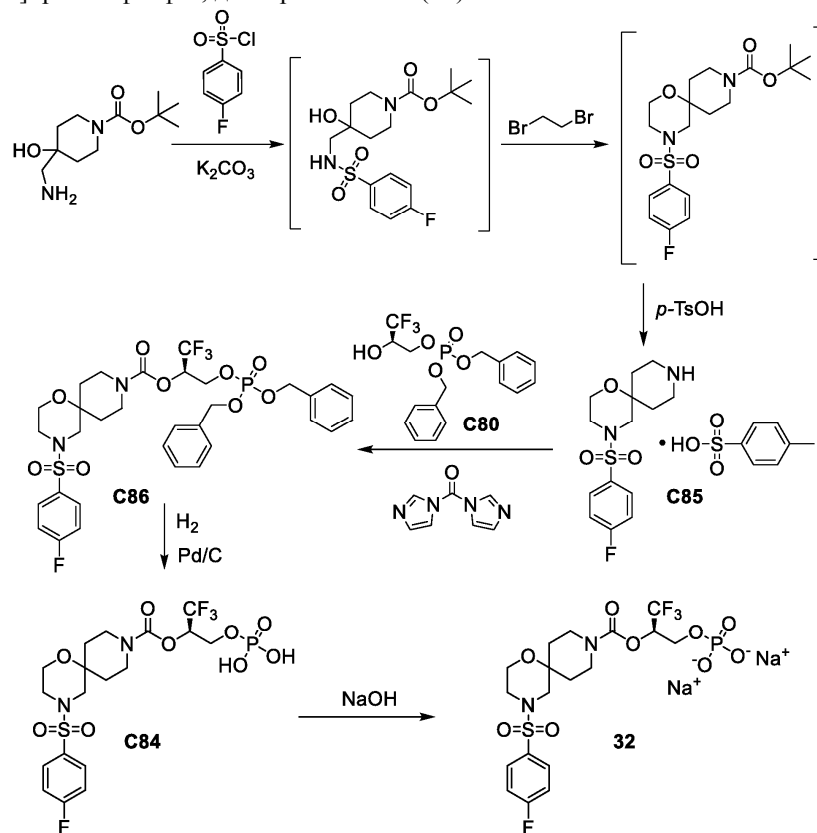
раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества белого цвета (20 г). Данное вещество растворяли в ацетонитриле (600 мл), охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали раствором трет-бутоксид натрия в тетрагидрофуране (2 М; 35,4 мл, 70,9 ммоль) в течение 5 мин. После того как реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, ее концентрировали под пониженным давлением с получением твердого вещества (21,4 г). Данное вещество смешивали с этанолом (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, сразу после этого твердое вещество собирали фильтрованием с получением продукта в виде твердого вещества (21,3 г), содержащего некоторые растворители, как определено с помощью анализа  $^1\text{H}$  ЯМР. Выход, скорректирован на растворители: 20,8 г, 35,0 ммоль, 96%.

ЖХМС  $m/z$  551,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,87-7,81 (м, 2Н), 7,37 (дд,  $J=8,9$ , 8,7 Гц, 2Н), 5,46-5,39 (м, 1Н), 4,12-4,05 (м, 1Н), 4,01-3,94 (м, 1Н), 3,93-3,8 (м, 1Н), 3,83 (дд,  $J=5,0$ , 4,8 Гц, 2Н), 3,78-3,65 (м, 1Н), 3,34-3,13 (м, 2Н), 3,10-2,98 (м, 2Н), 2,97-2,85 (м, 2Н), 1,99-1,81 (м, 2Н), 1,75-1,51 (м, 2Н).

Пример альтернативного синтеза 32.

(2R)-3,3,3-Трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил)карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевая соль (32)



Стадия 1. Синтез 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан, соль паратолуолсульфонокислоты (C85).

Карбонат калия (24,0 г, 174 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил 4-(аминометил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 21,7 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин. Медленно добавляли раствор 4-фторбензолсульфонил хлорида (4,31 г, 22,1 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) в течение 5 мин и полученную в результате суспензию перемешивали при 25°C; через 1 ч добавляли 1,2-дибромэтан (7,50 мл, 87,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 27 ч, сразу после этого ее охлаждали до 25°C и фильтровали. Реакционную колбу ополаскивали ацетонитрилом (2×18 мл) и объединенные фильтраты концентрировали под пониженным давлением и разбавляли этилацетатом (72 мл). Одной порцией добавляли паратолуолсульфонокислоты моногидрат (8,38 г, 44,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, пока не образуется раствор. Смесь затем нагревали при 50°C в течение 1,5 ч, в этот момент ее охлаждали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч, для гранулирования осадка. Данное вещество собирали с помощью фильтрования и промывали этилацетатом, получая продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 7,26 г, 14,9 ммоль, 69%.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,84 (ушир. дд,  $J=8,5$  Гц, 2Н), 7,71 (ушир. д,  $J=7,9$  Гц, 2Н), 7,38 (ушир. дд,  $J=8,5$ , 8,5 Гц, 2Н), 7,24 (ушир. д,  $J=7,9$  Гц, 2Н), 3,81 (дд,  $J=5,0$ , 4,7 Гц, 2Н), 3,26-3,20 (м, 2Н), 3,19-3,12 (м, 2Н), 3,03-2,98 (м, 2Н), 2,86 (ушир. с, 2Н), 2,37 (с, 3Н), 2,20 (ушир. д,  $J=14,4$  Гц, 2Н), 1,74-1,67 (м, 2Н).

Стадия 2. Синтез (2R)-3-{[бис-(бензилокси)фосфорил]окси}-1,1,1-трифторпропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C86).

Раствор C80 (28,0 г, 71,7 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли в течение 15 мин в смесь 1,1'-карбонилдимидазола (97%, 12,6 г, 77,7 ммоль) в ацетонитриле (93 мл). Раствор C80 промывали ацетонитрилом (5 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Одной порцией добавляли соединение C85 (37,0 г, 76,0 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 6 ч, сразу после этого реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток смешивали с этилацетатом (520 мл) и смесь дважды промывали водой (2×260 мл), затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в смеси этилацетата и гептана (1:1, 206 мл) и элюировали через прокладку из силикагеля (150 г), используя смесь этилацетата и гептана (1:1, 1,3 л). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением продукта. Выход: 42,1 г, 57,6 ммоль, 80%.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,80-7,74 (м, 2H), 7,44-7,34 (м, 10H), 7,34 (дд, J=8,8, 8,7 Гц, 2H), 5,52-5,46 (м, 1H), 5,09-4,99 (м, 4H), 4,35-4,21 (м, 2H), 3,77-3,67 (м, 4H), 3,16-3,02 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 2H), 2,79-2,63 (м, 2H), 1,86-1,72 (м, 2H), 1,51-1,26 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-(фосфоноокси)пропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C84).

Раствор C86 (2,0 г, 2,7 ммоль) в тетрагидрофуране (26 мл) добавляли в 5% палладий на угле (Evonik Noblyst P1142; 40 мг) в реакторе Biotage Atlantis. Для ополаскивания сосуда, содержащего исходное вещество, использовали дополнительный тетрагидрофуран (4,0 мл); данный раствор добавляли в реакционную смесь. Реактор три раза продували азотом при перемешивании реакционной смеси, а затем три раза водородом без перемешивания. Давление водорода довели до 5 фунт/кв.дюйм при 25°C и затем до 15 фунт/кв.дюйм. Скорость перемешивания увеличивали до 1200 об/мин в течение 4 ч, сразу после этого реактор продували три раза азотом и реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали тетрагидрофураном (20 мл), объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток растворяли в трет-бутил метиловом эфире (300 мл) и снова концентрировали. Процедуру растворения/концентрирования повторяли, получая продукт в виде пенообразного вещества белого цвета. Выход: 1,35 г, 2,45 ммоль, 91%.

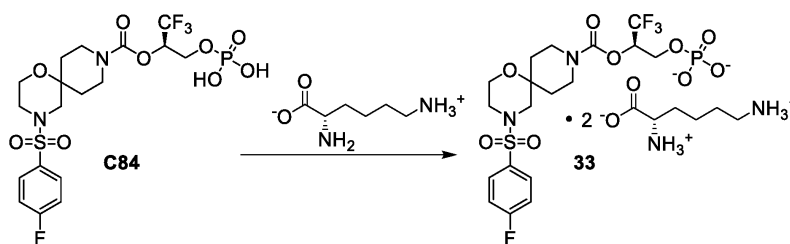
Стадия 4. Синтез (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)карбонил]окси]пропил фосфата, динатриевой соли (32).

Водный раствор гидроксида натрия (1 М, 12,0 мл, 12,0 ммоль) по каплям добавляли в течение 1 мин в раствор C84 (97%, 3,50 г, 6,17 ммоль) в этаноле (35,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч; добавляли этанол (120 мл) и перемешивание продолжали в течение 30 мин, сразу после этого реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом (25 мл) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 2,88 г, 4,84 ммоль, 78%.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7,85 (ушир. дд, J=7,5 Гц, 2H), 7,38 (ушир. дд, J=9,8 Гц, 2H), 5,47-5,39 (м, 1H), 4,12-4,06 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,94-3,66 (м, 2H), 3,84 (ушир. дд, J=5,4 Гц, 2H), 3,35-3,15 (м, 2H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,98-2,86 (м, 2H), 2,00-1,82 (м, 2H), 1,76-1,52 (м, 2H).

Пример 33.

(2R)-3,3,3-Трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)карбонил]окси]пропил фосфат, соль (бис)-L-лизина (33)



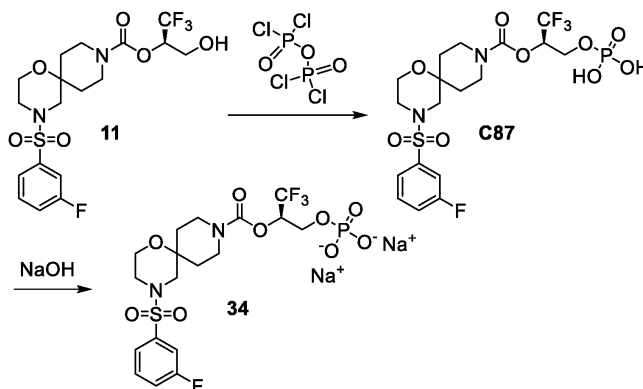
Раствор L-лизина (3,63 г, 24,8 ммоль) в воде (14 мл) добавляли в раствор C84 (7,00 г, 12,7 ммоль) в метаноле (56 мл). Раствор лизина промывали водой (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Добавляли метанол (280 мл), для улучшения перемешивания суспензии, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C-5°C с перемешиванием. После выдерживания при 0°C в течение 30 мин, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, сразу после этого смесь фильтровали через лейку Бюхнера. Собранное вещество промывали метанолом (140 мл) с получением белого твердого вещества (9,44 г). Большую часть данного вещества (8,44 г) суспендировали в метаноле (140 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, сразу после этого ее фильтровали через лейку Бюхнера, получая продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 8,24 г, 9,77 ммоль, 86% (скорректирован на вещество, которое удаляли перед повторным суспендированием).

ЖХМС  $m/z$  551,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  7,88-7,81 (м, 2H), 7,38 (ушир. дд,  $J=8,8$ , 8,8 Гц, 2H), 5,48-5,38 (м, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 4,03-3,94 (м, 1H), 3,94-3,8 (м, 1H), 3,84 (ушир. дд,  $J=5,0$ , 4,9 Гц, 2H), 3,79-3,64 (м, 1H), 3,71 (дд,  $J=6,2$ , 6,0 Гц, 2H), 3,36-3,13 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,99 (дд,  $J=7,7$ , 7,5 Гц, 4H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,01-1,81 (м, 6H), 1,76-1,54 (м, 6H), 1,54-1,34 (м, 4H).

Пример 34.

(2R)-3,3,3-Трифтор-2-[(4-(3-фторфенил)сульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундец-9-ил}карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевая соль (34)



Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-(фосфоноокси)пропан-2-ил 4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (C87).

Дифосфорил тетрахлорид (2,63 мл, 19,0 ммоль) по каплям добавляли в течение 5 мин в охлажденный до  $0^\circ C$  раствор 11 (1,74 г, 3,70 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 3 ч, сразу после этого ее выливали на лед (20 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,75 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и водный остаток разделяли между этилацетатом (50 мл) и водной соляной кислотой (1 М; 10 мл); органический слой последовательно промывали водной соляной кислотой (1 М; 10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате вязкое масло помещали в воду (75 мл), подщелачивали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и твердого бикарбоната натрия и промывали этилацетатом (50 мл). pH водного слоя затем корректировали до ~2, используя концентрированную соляную кислоту и продукт экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток смешивали с этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм мембранный фильтр; фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,36 г, 2,47 ммоль, 67%.

ЖХМС  $m/z$  551,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,76-7,70 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 3H), 5,50-5,40 (м, 1H), 4,13-3,98 (м, 2H), 3,77-3,63 (м, 4H), 3,21-3,02 (м, 2H), 2,98-2,86 (м, 2H), 2,84-2,73 (м, 2H), 1,88-1,71 (м, 2H), 1,62-1,38 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-(3-фторфенил)сульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил}карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевая соль (34).

Водный раствор гидроксида натрия (1 М, 4,78 мл, 4,78 ммоль) по каплям добавляли в течение 3 мин в раствор C87 (1,35 г, 2,45 ммоль) в этаноле (15 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем в суспензию добавляли этанол (50 мл), смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин перед фильтрованием. Осадок на фильтре промывали этанолом (10 мл) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,01 г, 1,70 ммоль, 69%.

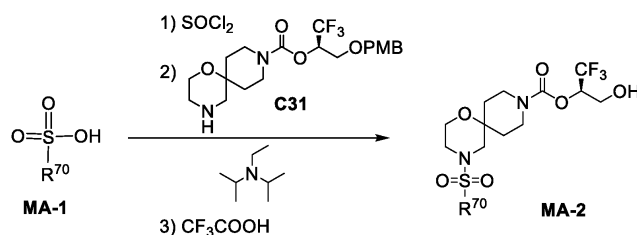
ЖХМС  $m/z$  551,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  7,67 (ддд, половина картины ABXY сигнала,  $J=8,0$ , 7,8, 5,2 Гц, 1H), 7,62 (ддд, половина картины ABXY сигнала,  $J=7,8$ , 1,4, 1,3 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,49 (ёддд,  $J=8,7$ , 8,0, 2,5, 1 Гц, 1H), 5,47-5,38 (м, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,93-3,64 (м, 2H), 3,84 (дд,  $J=5,2$ , 4,8 Гц, 2H), 3,36-3,13 (м, 2H), 3,13-3,01 (м, 2H), 3,01-2,87 (м, 2H), 2,02-1,81 (м, 2H), 1,77-1,50 (м, 2H).

Способ А.

Способ А описывает характерный способ синтеза для получения определенных примеров соединений по данному изобретению.

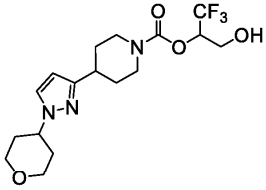
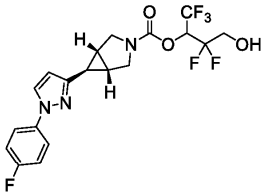
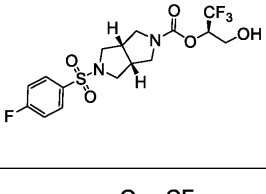
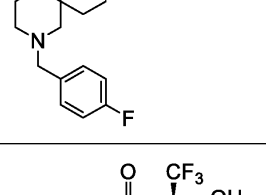
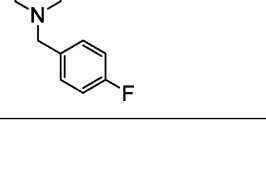
Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(R<sup>70</sup>-сульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилатных аналогов (МА-2) путем сульфирования C31 с последующим удалением защитных групп

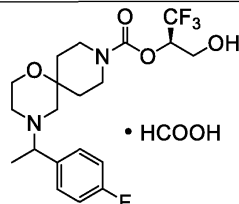
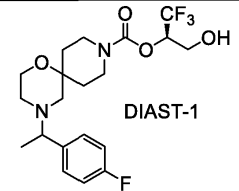
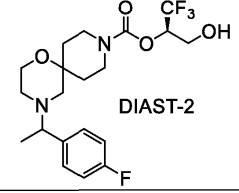
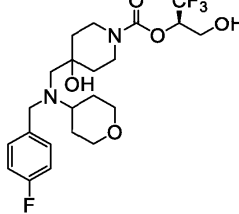
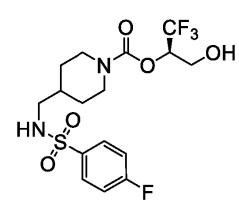
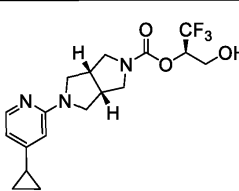


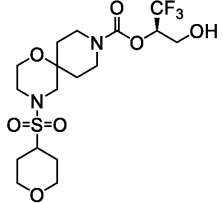
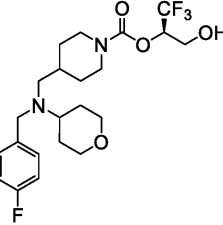
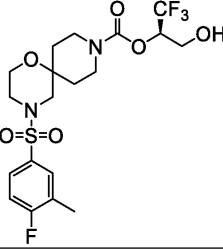
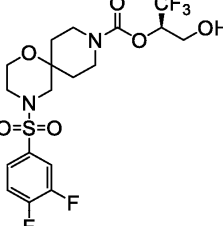
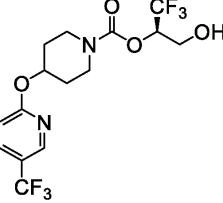
Раствор сульфокислоты MA-1 (0,15 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,15 мл) обрабатывали тионилхлоридом (0,12 мл, 1,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали с встряхиванием при 50°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли, используя испаритель Genevac, добавляли 1,2-дихлорэтан (2 мл) и смесь снова концентрировали. В неочищенный сульфонилхлорид добавляли раствор C31 (25,9 мг, 60,0 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,5 мл), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,225 мл, 1,29 ммоль) и реакционную смесь встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь затем разделяли между полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1,5 мл) и этилацетатом (2,4 мл) и подвергали перемешиванию вихревым способом. Органический слой элюировали через картридж для твердофазной экстракции (6 мл), наполненный сульфатом натрия (~1 г); процедуру экстракции повторяли дважды и объединенные элюенты концентрировали в вакууме. Добавляли смесь трифторуксусной кислоты и 1,2-дихлорэтана (1:1, 1 мл) и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и подвергали очистке с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5 до 100% В).

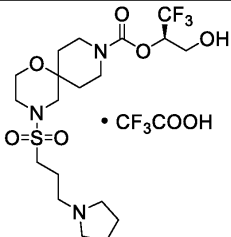
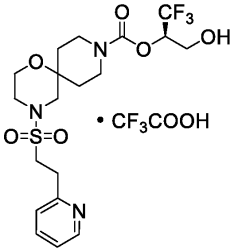
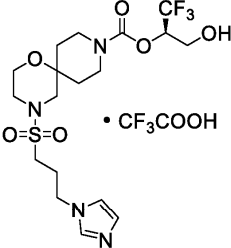
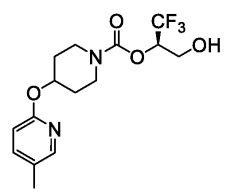
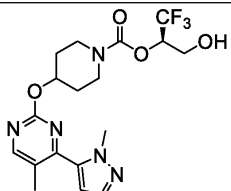
Таблица 6  
Способ синтеза, структура и физико-химические характеристики  
для примеров 35-91

| № При<br>мера | Способ<br>синтеза;<br>Некоммерчес<br>кие исходные<br>вещества | Структура | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ; Мас-<br>спектр, наблюдаемый ион <i>m/z</i><br>[M+H] <sup>+</sup> или время удержания<br>ВЭЖХ; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup><br>(если не указано иное)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------|---------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35            | Примечания<br>1, 2                                            |           | 8,25 (д, <i>J</i> =5,1 Гц, 1H), 6,41 (д, <i>J</i> =5,0<br>Гц, 1H), 5,33-5,22 (м, 1H), 4,34-4,19<br>(м, 2H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,89<br>(ушир. дд, половина картины АВХ<br>сигнала, <i>J</i> =12, 7 Гц, 1H), 3,83-3,74<br>(м, 8H), 3,08-2,88 (м, 2H), 2,68 (тт,<br><i>J</i> =11,5, 3,6 Гц, 1H), 1,99-1,88 (м,<br>2H), 1,84-1,69 (м, 2H); 405,1                                                                                                                                                                                                                    |
| 36            | C19 <sup>3,4</sup>                                            |           | С помощью анализа <sup>1</sup> H ЯМР было<br>определено, что вещество было<br>смесью ротамеров. <sup>1</sup> H ЯМР (400<br>МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,03 (д, <i>J</i> =2,5 Гц,<br>1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,20 (ушир.<br>дд, <i>J</i> =8,9, 8,5 Гц, 2H), [6,27 (д, <i>J</i> =2,5<br>Гц) и 6,26 (д, <i>J</i> =2,5 Гц), общий 1H],<br>5,50-5,40 (м, 1H), 4,43-4,33 (м, 1H),<br>3,83-3,76 (м, 2H), 3,63-3,55 (м, 2H),<br>2,08-2,01 (м, 2H), [1,77 (дд, <i>J</i> =3,6,<br>3,5 Гц) и 1,72 (дд, <i>J</i> =3,4, 3,4 Гц),<br>общий 1H]; 468,0                          |
| 37            | Пример 3 <sup>5</sup> ;<br>C6, C17                            |           | С помощью анализа <sup>1</sup> H ЯМР было<br>определено, что вещество было<br>смесью ротамеров. <sup>1</sup> H ЯМР (400<br>МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,51 (ушир. д, <i>J</i> =5<br>Гц, 1H), 7,79 (ддд, <i>J</i> =7,8, 7,8, 1,5 Гц,<br>1H), 7,64 (д, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 7,33<br>(ддд, <i>J</i> =7,3, 5,0, 0,6 Гц, 1H), 7,03-<br>6,98 (м, 1H), [6,11 (д, <i>J</i> =2,3 Гц) и<br>6,10 (д, <i>J</i> =2,4 Гц), общий 1H], 5,37<br>(с, 2H), 5,32-5,22 (м, 1H), 3,90-3,71<br>(м, 4H), 3,65-3,52 (м, 2H), 1,98-1,91<br>(м, 2H), [1,76 (дд, <i>J</i> =3,5, 3,4 Гц) и |

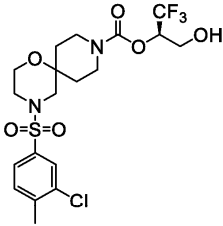
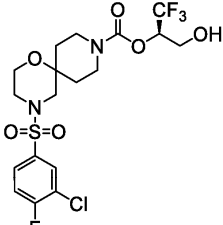
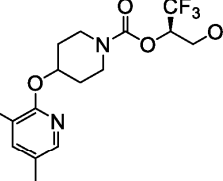
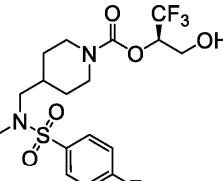
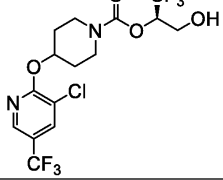
|    |                                |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                |                                                                                     | 1,70 (дд, $J=3,6$ , 3,4 Гц, общий 1H); 396,9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 38 | Пример 6 <sup>6,7</sup> ; C13  |    | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,58 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,35-5,26 (м, 1H), 4,38-4,28 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 4,09-4,01 (м, 2H), 3,88 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12$ , 4 Гц, 1H), 3,79 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12,4$ , 6,9 Гц, 1H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,13-2,94 (м, 2H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,10-1,87 (м, 6H), 1,76-1,53 (м, 2H); 391,9                             |
| 39 | Примеры 19, 20 та 21; C19, C59 |    | С помощью анализа <sup>1</sup> H ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,33-8,30 (м, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,30 (ушир. дд, $J=8,9$ , 8,8 Гц, 2H), [6,33 (д, $J=2,4$ Гц) и 6,31 (д, $J=2,4$ Гц), общий 1H], 5,88-5,83 (м, 1H), 5,82-5,73 (м, 1H), 3,83-3,56 (м, 6H), 2,06-1,98 (м, 2H), [1,82 (дд, $J=3,4$ , 3,4 Гц) и 1,76 (дд, $J=3,4$ , 3,3 Гц), общий 1H]; 450,2 |
| 40 | Пример 13; C17                 |    | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,94-7,87 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 2H), 5,29-5,18 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 3,68-3,51 (м, 2H), 3,49-3,25 (м, 3H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 3,21-3,00 (м, 3H), 2,96-2,82 (м, 2H); 426,9                                                                                                                                                        |
| 41 | Пример 6 <sup>8</sup> ; C2     |  | 7,32-7,21 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 7,05-6,95 (м, 2H), 5,27-5,16 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,55-3,35 (м, 2H), 3,40 (ушир. с, 2H), 3,35-3,16 (м, 2H), 2,51-2,32 (м, 3H), 2,21-2,06 (м, 2H), 1,71-1,41 (м, 6H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,41-1,30 (м, 2H); 419,2                                                                                              |
| 42 | Пример 23; C23, C2             |  | 7,31-7,23 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 7,01 (ушир. дд, $J=8,8$ , 8,5 Гц, 2H), 5,28-5,18 (м, 1H), 3,99 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12$ , 3 Гц, 1H), 3,91-3,77 (м, 3H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,46-3,36 (м, 2H), 3,33-3,15 (м, 2H), 2,48-2,38 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 2H); 421,1                                                                               |

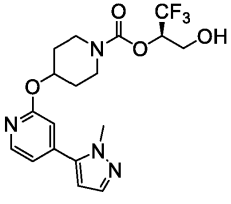
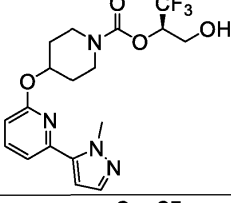
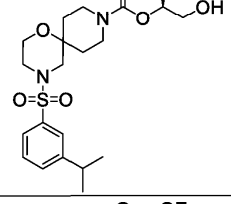
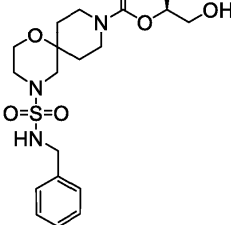
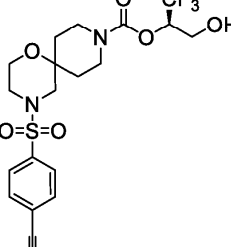
|    |                                  |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43 | Пример 13 <sup>9</sup> ; C23, C2 |  <p>• HCOOH</p> | 7,31-7,23 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 7,01 (ушир. дд, $J=8,8$ , 8,5 Гц, 2H), 5,27-5,18 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,90-3,69 (м, 5H), 3,36-3,13 (м, 3H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,40-2,05 (м, 5H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,45-1,3 (м, 2H), 1,31 (д, $J=6,5$ Гц, 3H); 435,2                                                                   |
| 44 | Пример 13 <sup>10</sup>          |  <p>DIAST-1</p> | 7,26 (ушир. дд, $J=8,5$ , 5,6 Гц, 2H), 7,00 (ушир. дд, $J=8,8$ , 8,7 Гц, 2H), 5,28-5,17 (м, 1H), 4,03-3,94 (м, 1H), 3,90-3,67 (м, 5H), 3,33-3,14 (м, 3H), 2,65-2,44 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,24-2,05 (м, 3H), 2,02-1,84 (м, 1H), 1,44-1,32 (м, 2H), 1,29 (д, $J=6,5$ Гц, 3H); 435,2                                                                                      |
| 45 | Пример 13 <sup>10</sup>          |  <p>DIAST-2</p> | 7,30-7,22 (м, 2H), 7,00 (ушир. дд, $J=8,7$ , 8,7 Гц, 2H), 5,27-5,17 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,89-3,67 (м, 5H), 3,32-3,12 (м, 3H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,24-2,05 (м, 3H), 1,98-1,63 (м, 2H), 1,44-1,32 (м, 2H), 1,28 (д, $J=6,6$ Гц, 3H); 435,2                                                                                                          |
| 46 | Пример 24 <sup>11</sup> ; C2     |                | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,42-7,33 (м, 2H), 7,02 (ушир. дд, $J=8,5$ , 8,5 Гц, 2H), 5,33-5,22 (м, 1H), 4,01-3,91 (м, 2H), 3,91-3,72 (м, 6H), 3,3-3,12 (м, 4H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,55 (с, 2H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,67-1,43 (м, 6H); 479,1                                               |
| 47 | Пример 13; C2                    |               | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,95-7,88 (м, 2H), 7,32 (ушир. дд, $J=8,8$ , 8,8 Гц, 2H), 5,33-5,24 (м, 1H), 4,21-4,08 (м, 2H), 3,88 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12$ , 4 Гц, 1H), 3,78 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12,3$ , 6,7 Гц, 1H), 2,95-2,76 (м, 2H), 2,77 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,79-1,61 (м, 3H), 1,24-1,01 (м, 2H); 429,0 |
| 48 | Пример 14; C2                    |               | С помощью анализа <sup>1</sup> H ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. [8,01 (д, $J=6,0$ Гц) и 7,96 (д, $J=6,0$ Гц), общий 1H], 6,35-6,23 (м, 2H), 5,32-5,21 (м, 1H), 4,03-3,64 (м, 7H), 3,61-3,38 (м, 3H), 3,18-3,07 (м, 2H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,22-1,11 (м, 2H), 0,92-0,83 (м, 2H); 386,0                                                              |

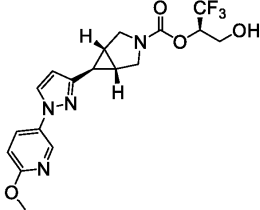
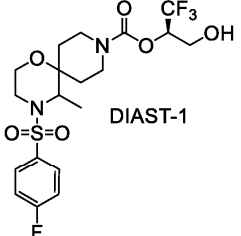
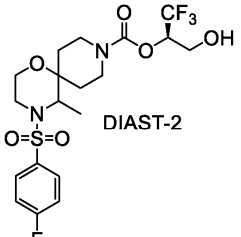
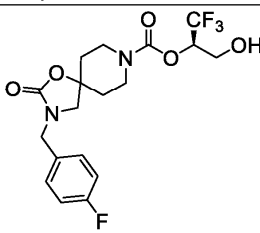
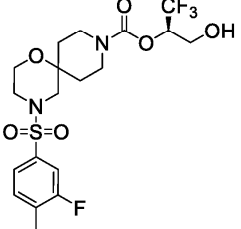
|    |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 | Пример 13;<br>C23, C2           |    | 5,32-5,20 (м, 1H), 4,14-4,04 (м, 2H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,95-3,80 (м, 3H), 3,76 (ушир. дд, $J=4,9, 4,8$ Гц, 2H), 3,45-3,32 (м, 4H), 3,32-3,10 (м, 5H), 2,53-2,34 (м, 1H), 2,05-1,80 (м, 6H), 1,60-1,43 (м, 2H); 461,1                                                                                                                                                                                  |
| 50 | Пример 23 <sup>12</sup> ;<br>C2 |    | 7,31-7,23 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 7,00 (ушир. дд, $J=8,5, 8,5$ Гц, 2H), 5,27-5,18 (м, 1H), 4,18-3,95 (м, 5H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,35-3,26 (м, 2H), 2,87-2,59 (м, 3H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,35 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,70-1,46 (м, 4H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 1,09-0,92 (м, 2H); 463,2 |
| 51 | Пример 13;<br>C23, C2           |    | 7,63-7,53 (м, 2H), 7,18 (дд, $J=9,0, 8,7$ Гц, 1H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,95-3,82 (м, 3H), 3,80 (ушир. дд, $J=5,0, 5,0$ Гц, 2H), 3,32-3,13 (м, 2H), 3,09-2,91 (м, 2H), 2,89-2,71 (м, 2H), 2,43-2,24 (м, 1H), 2,37 (ушир. с, 3H), 2,05-1,91 (м, 2H), 1,69-1,43 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды); 485,1                                                        |
| 52 | Пример 13;<br>C23, C2           |   | 7,59 (ддд, $J=9,2, 7,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,38 (ддд, $J=9,0, 8,8, 7,4$ Гц, 1H), 5,32-5,21 (м, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,96-3,83 (м, 3H), 3,81 (дд, $J=4,9, 4,9$ Гц, 2H), 3,32-3,13 (м, 2H), 3,10-2,95 (м, 2H), 2,89-2,75 (м, 2H), 2,5-2,2 (ушир. м, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,6-1,43 (м, 2H); 489,1                                                                                      |
| 53 | Пример 13;<br>C2                |  | 8,42 (ушир. с, 1H), 7,79 (ушир. д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,41-5,32 (м, 1H), 5,32-5,23 (м, 1H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,93-3,72 (м, 3H), 3,59-3,40 (м, 2H), 2,55-2,32 (м, 1H), 2,12-1,95 (м, 2H), 1,92-1,75 (м, 2H); 403,0                                                                                                                                                             |

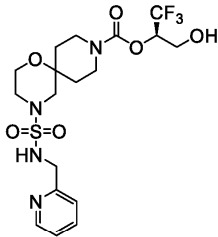
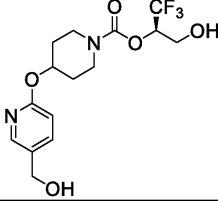
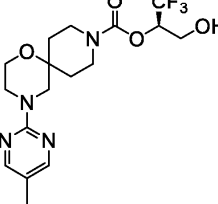
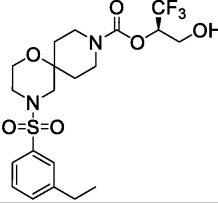
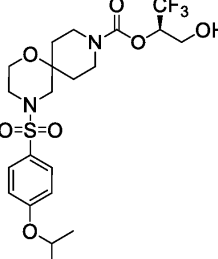
|    |                  |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54 | Способ А         |  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> | 1,65 минут <sup>13</sup> ; 488,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 55 | Способ А         |  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> | 1,65 минут <sup>13</sup> ; 482,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 56 | Способ А         |  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> | 1,63 минут <sup>13</sup> ; 485,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 57 | Пример 10;<br>С2 |                             | 7,97-7,92 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 6,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,32-5,20 (м, 2H), 4,02 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=12,4, 3,0 Гц, 1H), 3,89 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=12,5, 6,8 Гц, 1H), 3,88-3,72 (м, 2H), 3,57-3,41 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,94-1,73 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды); 348,9 |
| 58 | Пример 10;<br>С2 |                            | 8,46 (с, 1H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,32-5,22 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,93-3,73 (м, 3H), 3,63-3,45 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,10-1,87 (м, 4H); 430,1                                                                                                                                                                |

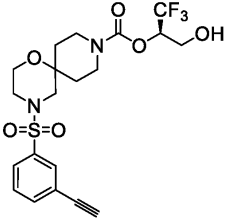
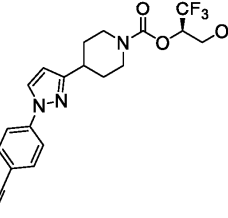
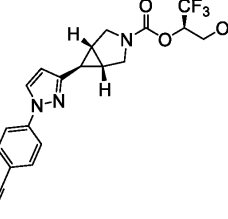
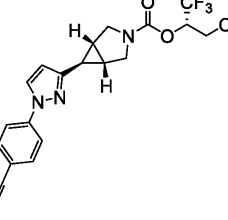
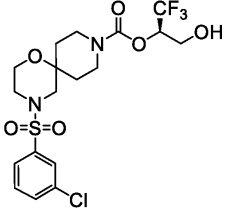


|    |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 59 | Пример 13;<br>C23, C2           |    | 7,72 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,52 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=8,0$ , 1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, половина АВ квартета, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,95-3,82 (м, 3H), 3,80 (дд, $J=5,0$ , 4,8 Гц, 2H), 3,32-3,13 (м, 2H), 3,10-2,94 (м, 2H), 2,89-2,73 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,39-2,26 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,6-1,44 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды); 523,1 [M+Na <sup>+</sup> ] |
| 60 | Пример 13;<br>C23, C2           |    | 7,82 (дд, $J=6,6$ , 2,3 Гц, 1H), 7,65 (ддд, $J=8,6$ , 4,3, 2,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,5$ , 8,4 Гц, 1H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,96-3,83 (м, 3H), 3,81 (дд, $J=5,0$ , 4,9 Гц, 2H), 3,31-3,13 (м, 2H), 3,11-2,96 (м, 2H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,6-1,45 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды); 527,1 [M+Na <sup>+</sup> ]                                               |
| 61 | Пример 10;<br>C2                |    | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,73 (ушир. с, 1H), 7,34 (ушир. с, 1H), 5,36-5,27 (м, 1H), 5,27-5,19 (м, 1H), 3,89 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12,4$ , 3,8 Гц, 1H), 3,84-3,69 (м, 2H), 3,79 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12,4$ , 6,6 Гц, 1H), 3,60-3,44 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,86-1,68 (м, 2H), 363,0                                                                  |
| 62 | Пример 13 <sup>14</sup> ;<br>C2 |   | 7,84-7,77 (м, 2H), 7,23 (дд, $J=8,7$ , 8,5 Гц, 2H), 5,31-5,20 (м, 1H), 4,28-4,12 (м, 2H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,88 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12,5$ , 7 Гц, 1H), 2,96-2,78 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 1,88-1,75 (м, 3H), 1,30-1,15 (м, 2H); 443,1                                                                                                                                                                                         |
| 63 | Пример 10;<br>C2                |  | 8,33-8,30 (м, 1H), 7,87 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,50-5,41 (м, 1H), 5,33-5,24 (м, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,83-3,54 (м, 4H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,09-1,87 (м, 3H); 437,0                                                                                                                                                                                                                                                         |

|    |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64 | Пример 10 <sup>15</sup> ,<br>C2 |    | 8,21 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=5,3$ , 1,5 Гц, 1H), 6,80-6,78 (м, 1H), 6,41 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,39-5,31 (м, 1H), 5,31-5,24 (м, 1H), 4,03 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12$ , 3 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92-3,76 (м, 2H), 3,90 (дд, $J=13$ , 7 Гц, 1H), 3,59-3,42 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,92-1,79 (м, 2H); 415,1 |
| 65 | Пример 10 <sup>16</sup> ,<br>C2 |    | 7,65 (дд, $J=7,9$ , 7,8 Гц, 1H), 7,49 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,37-5,24 (м, 2H), 4,21 (с, 3H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,93-3,69 (м, 3H), 3,62-3,45 (м, 2H), 2,72-2,64 (м, 1H), 2,09-1,96 (м, 2H), 1,95-1,83 (м, 2H); 415,1                                                                 |
| 66 | C31 <sup>17</sup>               |    | 3,22 минут <sup>18</sup> ; 495                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 67 | Пример 7 <sup>19</sup> ,<br>C31 |   | 7,42-7,30 (м, 5H), 5,30-5,20 (м, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 4,24 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,92-3,77 (м, 3H), 3,71 (дд, $J=4,9$ , 4,8 Гц, 2H), 3,31-3,09 (м, 4H), 2,95 (ушир. с, 2H), 2,44-2,30 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,53-1,36 (м, 2H); 481,9                                                                                                   |
| 68 | Пример 7 <sup>20</sup> ,<br>C31 |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7,73 (br АВ кваттет, $J_{AB}=8,5$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=22,4$ Гц, 4H), 5,33-5,24 (м, 1H), 3,92-3,73 (м, 7H), 3,3-3,14 (м, 2H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,64-1,45 (м, 2H); 477,5                                                                                          |

|    |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69 | Пример 3; C6, C17               |    | С помощью анализа $^1\text{H}$ ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. 8,39 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,71 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), [6,20 (д, $J=2,3$ Гц) и 6,19 (д, $J=2,3$ Гц), общий 1H], 5,31-5,21 (м, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92-3,81 (м, 3H), 3,66-3,58 (м, 2H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,90-1,84 (м, 1H); 413,0 |
| 70 | Пример 18 <sup>21,22</sup> ; C2 |    | С помощью анализа $^1\text{H}$ ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. 7,84-7,76 (м, 2H), 7,20 (ушир. дд, $J=8,5$ , 8,5 Гц, 2H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,04-3,63 (м, 7H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,31-2,96 (м, 3H), 2,59-2,47 (м, 1H), 1,62-1,23 (м, 4H), 1,04-0,91 (м, 3H); 485,0                                                                                            |
| 71 | Пример 18 <sup>21,22</sup> ; C2 |    | С помощью анализа $^1\text{H}$ ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. 7,84-7,76 (м, 2H), 7,21 (ушир. дд, $J=8,8$ , 8,3 Гц, 2H), 5,31-5,19 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,94-3,63 (м, 6H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,32-2,99 (м, 3H), 2,60-2,43 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 1H), 1,48-1,34 (м, 2H), 1,03-0,91 (м, 3H); 485,0                                                      |
| 72 | Пример 13 <sup>23,24</sup> ; C2 |   | $^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,32 (ушир. дд, $J=8,4$ , 5,7 Гц, 2H), 7,19 (ушир. дд, $J=9,0$ , 8,8 Гц, 2H), 5,26-5,17 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,71-3,61 (м, 3H), 3,38-3,24 (м, 2H, предполагаемый; перекрытый пиком воды), 3,24-3,20 (м, 2H), 1,86-1,63 (м, 4H); 421,2                                                                            |
| 73 | C31 <sup>25</sup>               |  | 3,20 минут <sup>26</sup> ; 485                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|    |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 74 | Пример 7 <sup>27</sup> ;<br>С31 |    | 8,59-8,54 (м, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 5,75 (ушир. т, J=5 Гц, 1H), 5,29-5,20 (м, 1H), 4,37 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,91-3,77 (м, 3H), 3,74-3,69 (м, 2H), 3,30-3,11 (м, 4H), 3,04-2,98 (м, 2H), 1,98-1,89 (м, 2H), 1,52-1,33 (м, 2H); 483,0 |
| 75 | Пример 26;<br>С2                |    | 1,72 минут <sup>13</sup> ; 365,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 76 | Пример 27;<br>С31               |    | 8,15 (с, 2H), 5,31-5,19 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,91-3,72 (м, 7H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,40-3,22 (м, 2H), 2,56-2,37 (ушир. с, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,63-1,48 (м, 2H); 405,0                                                                                                                                       |
| 77 | С31 <sup>17</sup>               |   | 3,26 минут <sup>26</sup> ; 481                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 78 | С31 <sup>17</sup>               |  | 3,30 минут <sup>26</sup> ; 511                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|    |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 79 | Пример 68;<br>C31               |    | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,83 (ушир. с, 1H), 7,80-7,75 (м, 2H), 7,62 (дд, J=7,9, 7,7 Гц, 1H), 5,33-5,24 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 6H), 3,75 (с, 1H), 3,29-3,14 (м, 2H), 3,05-2,94 (м, 2H), 2,88-2,77 (м, 2H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,65-1,46 (м, 2H); 477,5                                                                                                                                   |
| 80 | Пример 13 <sup>28</sup> ;<br>C2 |    | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (ушир. с, 1H), 7,63 (AB кваттет, J <sub>AB</sub> =7,7 Гц, Δν <sub>AB</sub> =66,8 Гц, 4H), 6,40 (ушир. с, 1H), 5,36-5,27 (м, 1H), 4,28-4,15 (м, 2H), 3,89 (дд, половина картины ABX сигнала, J=12,4, 3,7 Гц, 1H), 3,79 (дд, половина картины ABX сигнала, J=12,3, 6,9 Гц, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,18-2,93 (м, 3H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,85-1,61 (м, 2H); 408,2 |
| 81 | Пример 3; C6,<br>C17            |    | 7,84-7,80 (м, 1H), 7,58 (ушир. AB кваттет, J <sub>AB</sub> =8,3 Гц, Δν <sub>AB</sub> =21,3 Гц, 4H), 6,24-6,19 (м, 1H), 5,32-5,21 (м, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 3H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,12 (с, 1H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,90-1,84 (м, 1H); 406,0                                                                                                                                                       |
| 82 | Пример 3 <sup>29</sup> ;<br>C6  |   | 7,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,58 (ушир. AB кваттет, J <sub>AB</sub> =8,6 Гц, Δν <sub>AB</sub> =21,2 Гц, 4H), 6,24-6,19 (м, 1H), 5,32-5,21 (м, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 3H), 3,69-3,57 (м, 2H), 3,12 (с, 1H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,90-1,84 (м, 1H); 406,0                                                                                                                                                  |
| 83 | Пример 6;<br>C23, C2            |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,81-7,77 (м, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,63 (дд, компонент ABC системы, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 3,92-3,74 (м, 6H), 3,3-3,12 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 3,04-2,97 (м, 2H), 2,88-2,81 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,64-1,46 (м, 2H); 486,9                                                                 |

|    |                    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|--------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 84 | C31 <sup>25</sup>  |  | 3,00 минут <sup>26</sup> ; 471                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 85 | 6 <sup>30,31</sup> |  | Предполагается, что это смесь диастереомеров вокруг атома фосфора; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,88-7,81 (м, 2H), 7,37 (ушир. д, J=9,0, 8,6 Гц, 2H), 5,53-5,43 (м, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 4,12-4,03 (м, 1H), 3,94-3,76 (м, 2H), 3,79 (дд, J=5,1, 4,9 Гц, 2H), 3,62-3,52 (м, 3H), 3,29-3,12 (м, 2H), 3,06-2,90 (м, 2H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,02-1,83 (м, 2H), 1,67-1,44 (м, 2H); 565,3 |
| 86 | 6 <sup>30,31</sup> |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD), характеристические пики: δ 7,87-7,81 (м, 2H), 7,37 (дд, J=8,7, 8,7 Гц, 2H), 5,59-5,50 (м, 1H), 4,48-4,31 (м, 2H), 3,93-3,73 (м, 8H), 3,3-3,15 (м, 2H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,87-2,76 (м, 2H), 2,01-1,91 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 2H); 579,3                                                                                                                    |
| 87 | 6 <sup>30,32</sup> |  | Предполагается, что это смесь диастереомеров вокруг атома фосфора; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,87-7,81 (м, 2H), 7,37 (дд, J=8,8, 8,7 Гц, 2H), 5,52-5,43 (м, 1H), 4,20-4,13 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,97-3,82 (м, 4H), 3,79 (дд, J=5,1, 4,8 Гц, 2H), 3,3-3,12 (м, 2H), 3,06-2,89 (м, 2H), 2,89-2,74 (м, 2H), 2,02-1,84 (м, 2H), 1,66-1,44 (м, 2H), 1,31-1,20 (м, 3H); 579,2       |
| 88 | 6 <sup>30,32</sup> |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,87-7,80 (м, 2H), 7,37 (дд, J=8,7, 8,6 Гц, 2H), 5,58-5,49 (м, 1H), 4,44-4,28 (м, 2H), 4,21-4,07 (м, 4H), 3,93-3,8 (м, 2H), 3,80 (дд, J=5,1, 4,8 Гц, 2H), 3,3-3,15 (м, 2H), 3,03-2,93 (м, 2H), 2,87-2,75 (м, 2H), 2,01-1,91 (м, 2H), 1,63-1,47 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 6H); 607,2                                                                           |

|    |                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|--------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 89 | Пример 85 <sup>33</sup> ,<br>6 |  | Предполагается, что это смесь диастереомеров вокруг атома фосфора; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,87-7,81 (м, 2H), 7,37 (дд, J=8,8, 8,7 Гц, 2H), 5,56-5,46 (м, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 4,20-4,07 (м, 3H), 3,93-3,82 (м, 2H), 3,80 (дд, J=5,0, 4,9 Гц, 2H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,3-3,14 (м, 2H), 3,00-2,90 (м, 8H), 2,85-2,79 (м, 2H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,68-1,44 (м, 2H); 622,5   |
| 90 | Пример 85 <sup>34</sup> ,<br>6 |  | Предполагается, что это смесь диастереомеров вокруг атома фосфора; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,87-7,81 (м, 2H), 7,37 (дд, J=8,7, 8,7 Гц, 2H), 5,55-5,46 (м, 1H), 4,33-4,20 (м, 3H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 2H), 3,80 (дд, J=5,2, 4,7 Гц, 2H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 11H), 3,01-2,95 (м, 2H), 2,86-2,78 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,67-1,44 (м, 2H); 636,2 |
| 91 | Пример 30; 7                   |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 7,82-7,77 (м, 2H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 5,47-5,37 (м, 1H), 4,12-4,04 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,93-3,63 (м, 2H), 3,83 (дд, J=5,1, 4,9 Гц, 2H), 3,36-3,12 (м, 2H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,97-2,84 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 2H), 1,76-1,49 (м, 2H); 533,1                                                                                  |

1. 3,3,3-Трифторпропан-1,2-диол преобразовывали в 3-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1,1,1-трифторпропан-2-ол, используя способ, описанный для синтеза C59 из C58 в примерах 19-21.

2. Реакцией 4-[4-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил]морфолина, гидрохлоридной соли с бис-(трихлорметил)карбонатом и 3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1,1-трифторпропан-2-олом (см. примечание 1) в присутствии N,N-диизопропилэтиламина получали 3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1,1-трифторпропан-2-ил 4-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат. Это вещество десилилировали путем обработки уксусной кислотой в смеси воды и тетрагидрофурана с получением примера 35.

3. Изучение констант связи в ЯМР спектре рел-(2S,3R)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диола и рел-(2R,3R)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диола позволило экспериментальное обозначение исходного вещества, используемого например, 36 как рел-{2S,3R}изомер.

4. Реакцией C19 с бис-(трихлорметил)карбонатом и рел-(2S,3R)-1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диола в присутствии N,N-диизопропилэтиламина получали пример 36.

5. Алкилированием С6 2-(хлорметил)пиридином в присутствии гидроксида калия в ацетоне получали целевой трет-бутил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат.

6. Реакцией C13 с тетрагидро-2Н-пиран-4-илметансульфонатом в присутствии карбоната цезия и йодида калия, при повышенной температуре в N,N-диметилформамиде, получали целевой трет-бутил 4-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

7. Карбонатным реагентом, который использовали в этом случае, был 1-({[3-([трет-бутил(диметил)силил)окси]-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксикарбонил}окси)пирролидин-2,5-дион, полученный из 3-([трет-бутил(диметил)силил)окси]-1,1,1-трифторпропан-2-ол (см. примечание 1), используя общий способ, описанный для синтеза C17 в примере 3.

8. трет-Бутил 2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилат преобразовывали в 2-трет-бутил 9-{(2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил}-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2,9-дикарбоксилат, используя способ, описанный для синтеза C29 в примере 6. Обработкой трифторуксусной кислотой удаляли защитные группы, получая (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, который затем подвергали восстановительному аминированию с 4-фторбензальдегид и триацетоксигоргидрид натрия с получением примера 41.

9. Реакцией С23 с 4-фторбензальдегидом в присутствии 1Н-бензотриазола и уксусной кислоты получали соответствующий имин; обработкой *in situ* бромидом метилмагния затем получали целевой трет-бутил 4-[1-(4-фторфенил)этил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат. Пример 43 является диастереомерной смесью, где обе стереохимии присутствуют при метильной группе.

10. Разделение примера 43 на составляющие диастереомеры проводили с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 мкм; Мобильная фаза: 4:1 диоксид углерода:(0,1% гидроксида аммония в этаноле)]. Диастереомером, который элюируют первым, был пример 44, а диастереомером, который элюируют вторым, был пример 45.

11. В этом случае трет-бутил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат вводили в реакцию с тетрагидро-2Н-пиран-4-амином и полученный в результате трет-бутил 4-гидрокси-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат N-алкилировали 1-(бромметил)-4-фторбензолом в присутствии карбоната калия; этим получали целевой трет-бутил 4-[(4-фторбензил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино] метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

12. трет-Бутил 4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат синтезировали с помощью восстановительного аминирования тетрагидро-4Н-пиран-4-она трет-бутил 4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилатом, используя сульфат магния и силикагель, затем триацетоксидборгидрид натрия.

13. Условия аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5,0 до 95% В, линейный в течение 4,0 мин; Скорость потока: 2 мл/мин.

14. Промежуточный трет-бутил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]амино}метил]пиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с йодометаном и карбонатом калия с получением трет-бутил 4-[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}метил]пиперидин-1-карбоксилата.

15. Целевой 2-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин получали с помощью реакции Сузуки между 2-хлор-4-йодпиридином и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксилиролан-2-ил)-1Н-пиразолом, активированной [1,1'-бис-(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладием(II).

16. Реакцией Сузуки 2-бром-6-хлорпиридина и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксилиролан-2-ил)-1Н-пиразола, активированной [1,1'-бис-(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладием(II), получали 2-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин.

17. Целевую сульфокислоту получали из соответствующего бром-соединения с помощью реакции со смесью дисульфата калия, ацетата палладия(II), трифенилфосфина, бромида тетраэтиламмония, формиата натрия и 1,10-фенантролина в N,N-диметилформамиде при повышенной температуре. Сульфокислоту охлаждали до 0°C, обрабатывали С31 и N-хлорсукцинимидом и перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Из полученного в результате сульфонида удаляли защитные группы путем обработки трифторуксусной кислотой в дихлорметане с получением продукта из примера.

18. Условия аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде; Мобильная фаза В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 10 до 100% В в течение 4,0 мин; Скорость потока: 0,8 мл/мин.

19. N-Бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-сульфонамид использовали в этом случае в качестве сульфонилирующего реагента, в смеси триэтиламина и ацетонитрила.

20. Реакцией С31 и 4-бромбензолсульфонил хлорида получали (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-[(4-бромфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазапиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, который затем преобразовывали в (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-[(4-[(триметилсилил)этинил]фенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазапиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат с помощью реакции с этинил(триметил)сианом, йодидом меди(I) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладием(II). Десилилирование проводили путем обработки карбонатом калия и метанолом с получением (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 4-[(4-этинилфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазапиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата; конечным удалением защитных групп с использованием трифторуксусной кислоты получали пример 68.

21. Реакцией трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата с нитроэтаном и триэтил амином получали трет-бутил 4-гидрокси-4-(1-нитроэтил)пиперидин-1-карбоксилат, который гидрогенизировали с получением трет-бутил 4-(1-аминоэтил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. Данное вещество обрабатывали 4-фторбензолсульфонил хлоридом и карбонатом калия, затем 1,2-дибромметаном с получением целевого промежуточного трет-бутил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метил-1-окса-4,9-диазапиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата.

22. Разделение с получением диастереомеров примеров 70 и 71 проводили с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 мкм; Мобильная фаза А: диоксид углерода; Мобильная фаза В: 2-пропанол; градиент: от 25 до 100% В). Диастереомером, который элюируют первым, был пример 70, а диастереомером, который элюируют вторым, был пример 71.

23. трет-Бутил 2-оксо-1-окса-3,8-диазапиро[4.5]декан-8-карбоксилат обрабатывали гидридом натрия и 1-(хлорметил)-4-фторбензолом с получением трет-бутил 3-(4-фторбензил)-2-оксо-1-окса-3,8-диазапиро[4.5]декан-8-карбоксилата; удаление защитных групп хлоридом водорода в 1,4-диоксане получали целевой 3-(4-фторбензил)-1-окса-3,8-диазапиро[4.5]декан-2-он.

24. В этом случае конечное удаление защитных групп проводили хлоридом водорода в 1,4-диоксане, вместо трифторуксусной кислоты.

25. Соединение С31 оставляли взаимодействовать с соответствующим сульфонилахлоридом и триэтиламином; из полученного в результате сульфонида удаляли защитные группы трифторуксусной кислотой в дихлорметане с получением продукта примера.



26. Условия аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде; Мобильная фаза В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 1 до 5% В в течение 0,6 мин; от 5 до 100% В в течение 3,4 мин; Скорость потока: 0,8 мл/мин.

27. 2-Бромэтанол медленно добавляли в раствор хлорсульфонил изоцианата в дихлорметане при 0°C. Через 1 ч смесь 1-(пиридин-2-ил)метанамина и триэтиламина медленно добавляли в охлажденную до 0°C реакционную смесь. Удалением растворителя получали 2-оксо-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазолидин-3-сульфонамид, который в этом случае использовали в качестве сульфонилирующего реагента, в смеси триэтиламина и ацетонитрила.

28. Целевой трет-бутил 4-[1-(4-этинилфенил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат получали следующим образом: трет-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилат преобразовывали в трет-бутил 4-[1-(4-бромфенил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат, используя способы, описанные для синтезов C18 из C4, приведенные в примерах 1 и 3. Реакцией с этинил(триметил)силаном, йодидом меди(I) и тетракис-(трифенилфосфин)палладием(0) с последующим удалением силильной группы путем обработки карбонатом калия в метаноле получали трет-бутил 4-[1-(4-этинилфенил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

29. В этом случае использовали энантиомер C1; соединение может быть получено аналогично, путем использования (2,5)-2-(трифторметил)оксирана вместо (2R)-2-(трифторметил)оксирана.

30. Охлажденный до 0°C раствор 6 в ацетонитриле обрабатывали 5 экв. дифосфорилтетрахлорида; через 1-2 ч при 0°C, добавляли соответствующий спирт (40 экв.), получая смесь моно- и диалкил фосфатных эфиров.

31. Обращенно-фазовую ВЭЖХ использовали для разделения монометил и диметил фосфатных эфиров. Колонка: Phenomenex Gemini NX C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,1% гидроксида аммония в воде; Мобильная фаза В: 0,1% гидроксида аммония в ацетонитриле; градиент: от 50 до 100% В. Продуктом, который элюируют первым, был пример 85, а продуктом, который элюируют вторым, был пример 86.

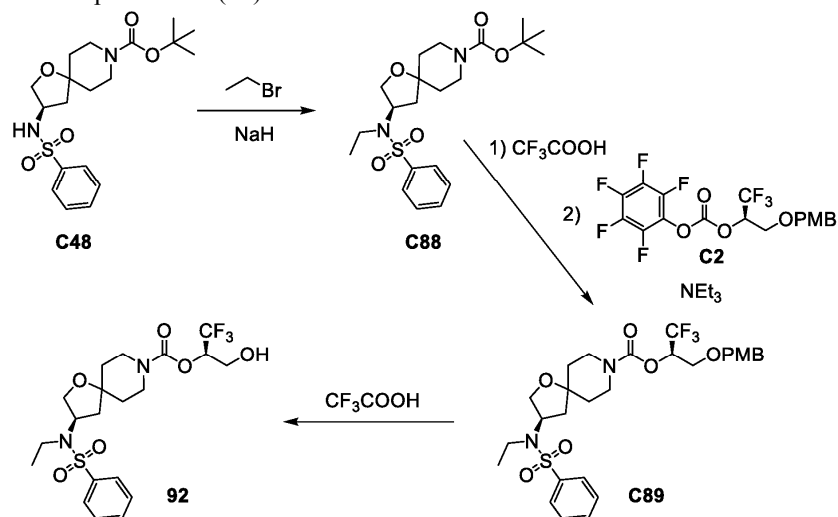
32. Обращенно-фазовую ВЭЖХ использовали для разделения моноэтил и диэтил фосфатных эфиров. Колонка: Phenomenex Gemini NX C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,1% гидроксида аммония в воде; Мобильная фаза В: 0,1% гидроксида аммония в ацетонитриле; градиент: от 50 до 100% В. Продуктом, который элюируют первым, был пример 87, а продуктом, который элюируют вторым, был пример 88.

33. В этом случае 2-(диметиламино)этанол использовали вместо метанола. Продукт очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Luna C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; Мобильная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 50 до 100% В).

34. В этом случае 2-гидрокси-N,N,N-триметилэтанаминия хлорид использовали вместо метанола.

Пример 92.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (92) (3R)-3-[этил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-



Стадия 1. Синтез трет-бутил (3R)-3-[этил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C88).

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 15 мг, 0,38 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C48 (50,0 мг, 0,126 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, добавляли раствор бромэтана (27,5 мг, 0,252 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,1 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение

16 ч. Смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли дополнительный гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 15 мг, 0,38 ммоль); перемешивание продолжали при 0°C в течение 30 мин, сразу после этого добавляли раствор бромметана (20 мг, 0,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,1 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли воду (30 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 2:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде смолистого вещества светло-желтого цвета. Выход: 40 мг, 94 мкмоль, 75%.

ЖХМС  $m/z$  447,2  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,81 (ушир. д,  $J=7$  Гц, 2H), 7,58 (ушир. дд,  $J=7,4, 7,3$  Гц, 1H), 7,51 (ушир. дд,  $J=7,9, 7,2$  Гц, 2H), 4,64-4,54 (м, 1H), 3,80 (дд,  $J=9,8, 7,6$  Гц, 1H), 3,66-3,5 (м, 2H), 3,50 (дд,  $J=9,9, 6,2$  Гц, 1H), 3,28-3,10 (м, 4H), 1,94 (дд,  $J=13,2, 8,8$  Гц, 1H), 1,63-1,53 (м, 3H), 1,47 (дд,  $J=13,3, 8,0$  Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,42-1,33 (м, 1H), 1,30 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3R)-3-[этил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C89).

Трифторуксусную кислоту (1 мл) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор C88 (39,0 мг, 91,9 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Удалением летучих веществ под пониженным давлением получали N-этил-N-[(3R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ил]бензолсульфонамида, трифторацетатную соль, в виде смолистого вещества желтого цвета, ЖХМС  $m/z$  325,1  $[M+H]^+$ . Данное вещество растворяли в ацетонитриле (1 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали C2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,11 ммоль) и триэтиламин (73,3 мг, 0,724 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, ее концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 35 мг, 58 мкмоль, 63%.

ЖХМС  $m/z$  623,1  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,84-7,80 (м, 2H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,23 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,87 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,52-5,40 (м, 1H), 4,66-4,53 (м, 1H), 4,49 (AB квинтет, дублет, направленный в область сильного поля, является уширенным,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=28,4$  Гц, 2H), 3,88-3,62 (м, 5H), 3,81 (с, 3H), 3,58-3,47 (м, 1H), 3,36-3,10 (м, 4H), 1,93 (дд,  $J=13,2, 8,8$  Гц, 1H), 1,7-1,55 (м, 3H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,50 (дд,  $J=13,2, 8,1$  Гц, 1H), 1,39 (ддд,  $J=13,5, 11,2, 4,3$  Гц, 1H), 1,31 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[этил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (92).

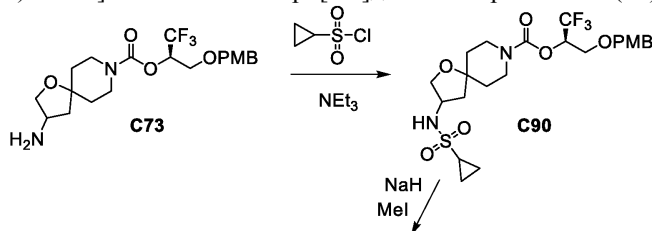
В охлажденную до 0°C суспензию C89 (35 мг, 58 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 1 ч, сразу после этого ее охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), при этом смесь пурпурного цвета становилась бесцветной. Смесь затем экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell, 5 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 44 до 84% В), с получением продукта в виде бесцветного масла. Выход: 7,5 мг, 16 мкмоль, 28%.

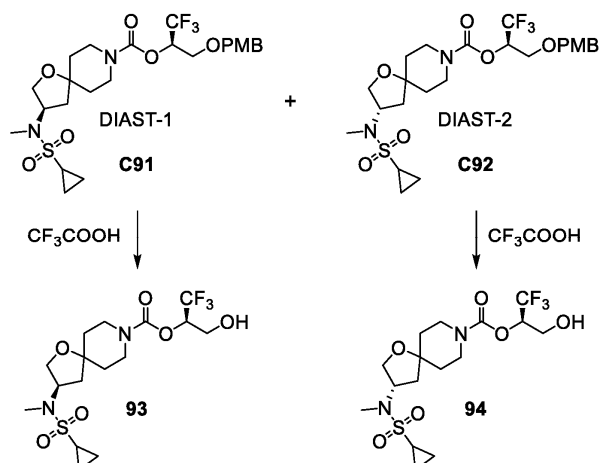
ЖХМС  $m/z$  481,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,82 (ушир. д,  $J=8$  Гц, 2H), 7,60 (ушир. дд,  $J=7,5, 7,5$  Гц, 1H), 7,52 (ушир. дд,  $J=7,5, 7,5$  Гц, 2H), 5,30-5,17 (м, 1H), 4,66-4,55 (м, 1H), 4,04-3,93 (м, 1H), 3,91-3,69 (м, 4H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,39-3,09 (м, 4H), 2,50-2,36 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,7-1,6 (м, 2H, предполагаемый; в значительной степени перекрыт пиком воды), 1,57-1,35 (м, 2H), 1,31 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Примеры 93 и 94.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (93) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3S)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (94)





Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[(циклопропилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C90).

Циклопропансульфонил хлорид (650 мг, 4,62 ммоль) и триэтиламин (1,17 г, 11,6 ммоль) добавляли в суспензию C73 (1,00 г, 2,31 ммоль) в дихлорметане (8 мл), которую удерживали при 18°C, и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 12 ч. После того как реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под пониженным давлением и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 15% метанола в дихлорметане), получая продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 641 мг, 1,19 ммоль, 52%.

ЖХМС  $m/z$  559,1  $[M+Na^+]$ .

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (DIAST-1) (C91) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3S)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (DIAST-2) (C92).

В охлажденный до 0°C раствор C90 (641 мг, 1,19 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (8 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 95,6 мг, 2,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли йодометан (254 мг, 1,79 ммоль) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 15°C в течение 3 ч, сразу после этого ее разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением смеси C91 и C92 в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 310 мг, 0,563 ммоль, 47%. Составляющие продукт диастереомеры разделяли с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии [колонок: Chiral Technologies Chiralpak IC, 10 мкм; Мобильная фаза: 40% (0,1% гидроксида аммония в 2-пропанол) в диоксиде углерода], с получением C91 в качестве диастереомера, который элюируют первым, и C92 в качестве диастереомера, который элюируют вторым, оба в виде бесцветных смолистых веществ. Указанные стереохимии при сульфонамидных положениях обозначены на основе хирального синтеза 93 (см. пример альтернативного синтеза 93, приведенный ниже).

C91 - Выход: 147 мг, 0,267 ммоль, 22%.

ЖХМС  $m/z$  573,0  $[M+Na^+]$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,25 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 5,55-5,42 (м, 1H), 4,73-4,62 (м, 1H), 4,51 (AB кватер,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=29,3$  Гц, 2H), 3,96 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H), 3,85 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=10,1$ , 5,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,8-3,64 (м, 4H), 3,41-3,22 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,26 (тт,  $J=8,0$ , 4,9 Гц, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,85-1,64 (м, 4H), 1,45 (ддд,  $J=13,7$ , 11,2, 4,4 Гц, 1H), 1,21-1,15 (м, 2H), 1,03-0,97 (м, 2H).

C92 - Выход: 155 мг, 0,282 ммоль, 24%.

ЖХМС  $m/z$  573,0  $[M+Na^+]$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,25 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 5,54-5,43 (м, 1H), 4,73-4,63 (м, 1H), 4,51 (AB кватер, направленный в область сильного поля, является уширенным,  $J_{AB}=11,9$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=29,0$  Гц, 2H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,89-3,78 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,79-3,64 (м, 3H), 3,40-3,20 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,26 (тт,  $J=8$ , 5 Гц, 1H), 2,14-1,95 (м, 1H), 1,84-1,7 (м, 4H, предполагаемый, частично перекрывается пиком воды), 1,21-1,15 (м, 2H), 1,03-0,97 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (93).

Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C91 (147 мг, 0,267 ммоль) в дихлорметане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 16°C в течение 1 ч, сразу

после этого ее охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), при этом смесь пурпурного цвета становилась бесцветной. Полученную в результате смесь экстрагировали последовательно дихлорметаном (20 мл) и этилацетатом (2×20 мл); объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 70% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде масла желтого цвета. Выход: 49,7 мг, 0,115 ммоль, 43%.

ЖХМС  $m/z$  431,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,32-5,20 (м, 1H), 4,73-4,64 (м, 1H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,94-3,75 (м, 4H), 3,46-3,24 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,39-2,21 (м, 1H), 2,26 (тт,  $J=8,0$ , 4,9 Гц, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,86-1,69 (м, 4H), 1,56-1,41 (м, 1H), 1,22-1,15 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 2H).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3S)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (94).

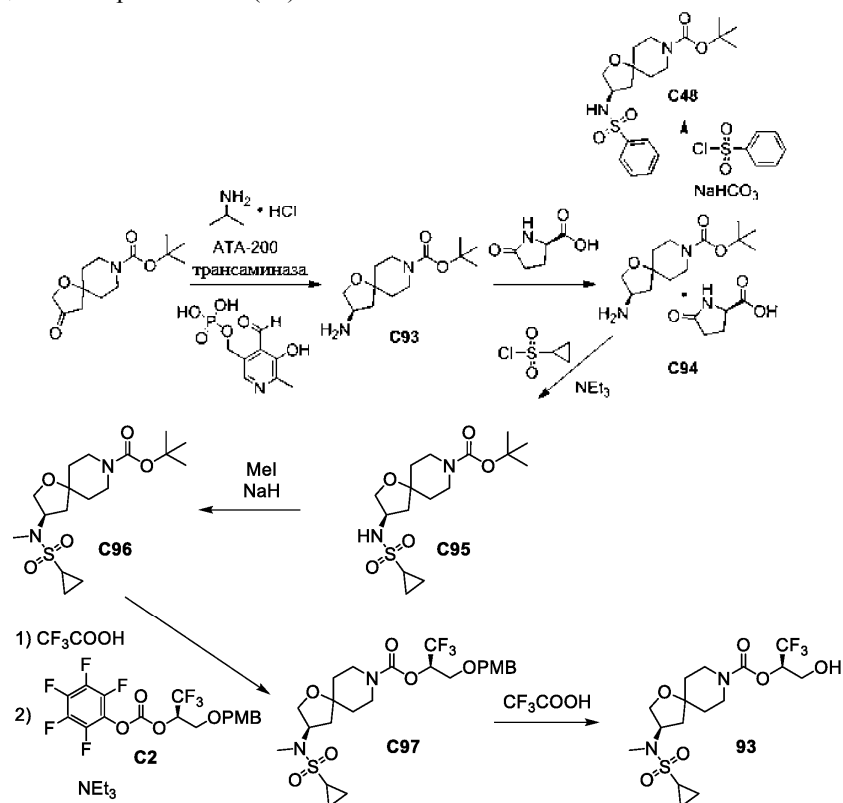
Преобразование C92 в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза 93 из C91. Продукт выделяли в виде масла желтого цвета. Выход: 63 мг, 0,15 ммоль, 53%.

ЖХМС  $m/z$  431,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,31-5,20 (м, 1H), 4,74-4,64 (м, 1H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,92-3,71 (м, 4H), 3,42-3,20 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,37-2,22 (м, 2H), 2,08 (дд,  $J=13,3$ , 9,0 Гц, 1H), 1,86-1,67 (м, 3H), 1,81 (дд,  $J=13,6$ , 7,0 Гц, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,22-1,15 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 2H).

Пример альтернативного синтеза 93.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (93)



Стадия 1. Синтез трет-бутил (3R)-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C93).

Получали буферный раствор с pH 8,0, содержащий 0,1 М водного фосфата калия и 2 мМ хлорида магния. Исходный раствор субстрата получали следующим образом: трет-бутил 3-оксо-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (18,0 г, 70,5 ммоль) растворяли в воде, содержащей 4% диметилсульфоксида (14,4 мл). Нагревание и перемешивание были необходимы для растворения и полученный в результате раствор выдерживали при 40°C. В смесь пиридоксал 5'-фосфат моногидрата (1,87 г, 7,05 ммоль) и буфера с pH 8,0 (300 мл) добавляли пропан-2-амин, гидрохлоридную соль (16,8 г, 176 ммоль). pH в результате составлял приблизительно 6,5; pH корректировали до 8 путем добавления водного раствора гидроксида калия (6 М; приблизительно 4 мл). Исходный раствор субстрата добавляли с помощью шприца, порциями по 5 мл, получая в результате суспензию, еще при pH 8. Трансаминазу Codex® ATA-200 (партия № 11099; 1,4 г) почти полностью растворяли в буфере с pH 8 (20 мл) и выливали в реакционную смесь. Для обеспечения полного переноса фермента использовали дополнительный буфер с pH 8 (25,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C с пропуском азота (32 мл/мин) через иг-

лу, расположенную приблизительно на 0,5 см выше реакционной поверхности. Из-за трудностей при перемешивании через 3 ч применяли вакуум (220 торр, 300 мбар), для удаления ацетона, который образовывался в результате реакции трансаминирования. Суспендированные твердые вещества измельчали вручную, что улучшало перемешивание реакционной смеси. Через 26 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли водную соляную кислоту (6 М, 5 мл), чтобы довести pH с 8 до 6,5. После добавления этилацетата (200 мл) смесь энергично перемешивали в течение 5 мин и затем фильтровали через диатомовую землю (43 г; это вспомогательное фильтровальное вещество суспендировали в воде, перед тем, как его вводили в фильтровальную воронку. Воду затем удаляли, получая плотноупакованные гранулы). Фильтровальную прокладку последовательно промывали водой (120 мл) и этилацетатом (100 мл) и водный слой объединенных фильтратов корректировали до pH 9-9,5 водным раствором гидроксида калия (6 М; приблизительно 10 мл). Водный слой затем обрабатывали дихлорметаном (200 мл) и полученную в результате смесь энергично перемешивали в течение 5 мин перед фильтрованием через прокладку с диатомовой землей. Фильтровальную прокладку промывали дихлорметаном (100 мл) и водный слой объединенных фильтратов экстрагировали дважды дихлорметаном, так же, как описано выше, с корректировкой pH до 9-10 (для этого было необходимо приблизительно 2 мл 6 М водного раствора гидроксида калия в обоих случаях). Все экстракты дихлорметана объединяли и сушили над сульфатом натрия с энергичным перемешиванием. Фильтрованием и концентрированием в вакууме получали продукт в виде маслянистого твердого вещества желтого цвета (14,76 г). Четвертую экстракцию проводили так же, но в этом случае водный слой корректировали до pH >10. Продукт, полученный в результате данной экстракции, был в виде твердого вещества белого цвета (1,9 г). Объединенный выход: 16,61 г, 64,79 ммоль, 92%.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,95 (дд,  $J=9,0$ , 5,6 Гц, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,62-3,52 (м, 3H), 3,38-3,27 (м, 2H), 2,6-2,2 (v ушир. с, 2H), 2,07 (дд,  $J=13,0$ , 7,6 Гц, 1H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,69-1,56 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил (3R)-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, (2R)-5-оксопирролидин-2-карбоксилатной соли (C94).

Раствор C93 (16,61 г, 64,79 ммоль) в этаноле (400 мл) нагревали до 63°C и обрабатывали порциями (2R)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (7,78 г, 60,3 ммоль). Реакционную смесь затем удаляли из нагревающей бани и оставляли охлаждаться в течение ночи. Смесь охлаждали до 12°C на ледяной бане и фильтровали. Собранные твердые вещества промывали холодным этанолом (2x50 мл) и затем диэтиловым эфиром (100 мл), получая продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (19,2 г). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, с удалением приблизительно 400 мл растворителей. Вокруг внутренней поверхности колбы образовывалась тонкая линия твердого вещества. Ее возвращали обратно в оставшиеся растворители; добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и смесь охлаждали на ледяной бане с перемешиванием. Приблизительно через 15 мин смесь фильтровали и собранные твердые вещества промывали диэтиловым эфиром (100 мл), получая дополнительный продукт в виде твердого вещества желтого цвета (1,5 г). Объединенный выход: 20,7 г, 53,7 ммоль, 89%.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4,16 (дд,  $J=8,9$ , 5,9 Гц, 1H), 4,11 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=10,4$ , 5,8 Гц, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,93 (дд,  $J=10,3$ , 3,1 Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 3,46-3,30 (м, 2H), 2,53-2,36 (м, 4H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,85 (дд,  $J=14,1$ , 4,6 Гц, 1H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,59 (ддд, половина картины ABXY сигнала,  $J=18$ , 9, 4,5 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H).

Преобразование C94 в C48 для оценки абсолютной стереохимии.

Небольшой образец C94 дериватизировали с помощью реакции с бензолсульфонил хлоридом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия в течение 1 ч при 40°C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и растворитель удаляли из экстракта под потоком азота. С помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 мкм; Мобильная фаза А: диоксид углерода; Мобильная фаза В: метанол; градиент: от 5 до 60% В) обнаруживали, что продукт имеет энантиомерный избыток >99%. Впрыскиванием при тех же условиях образцов C48 и C49 установили продукт дериватизации как идентичный C48, абсолютную конфигурацию которого определяли с помощью рентгеновского кристаллографического анализа (см. выше).

Стадия 3. Синтез трет-бутил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C95).

Циклопропансульфонил хлорид (56,8 мг, 0,404 ммоль) и триэтиламин (136 мг, 1,34 ммоль) добавляли в суспензию C94 (100 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 16°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 14 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и объединяли с веществом из аналогичной реакции, которую проводили с использованием C94 (30 мг, 78 мкмоль). Полученную в результате смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 15% метанола в дихлорметане) с получением продукта в виде смолистого вещества желтого цвета. Выход: 90 мг, 0,25 ммоль, 74%.

ЖХМС  $m/z$  383,3  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .

Стадия 4. Синтез трет-бутил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C96).

В охлажденную до 0°C суспензию C95 (90 мг, 0,25 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 20 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. При 0°C добавляли йодометан (53,2 мг, 0,375 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь затем обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. С использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 78 мг, 0,21 ммоль, 84%.

ЖХМС m/z 397,3 [M+Na<sup>+</sup>].

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C97).

Преобразование C96 в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза C89 из C88 в примере 92. Продукт получали в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 67 мг, 0,12 ммоль, 57%.

ЖХМС m/z 573,0 [M+Na<sup>+</sup>].

Стадия 6. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (93).

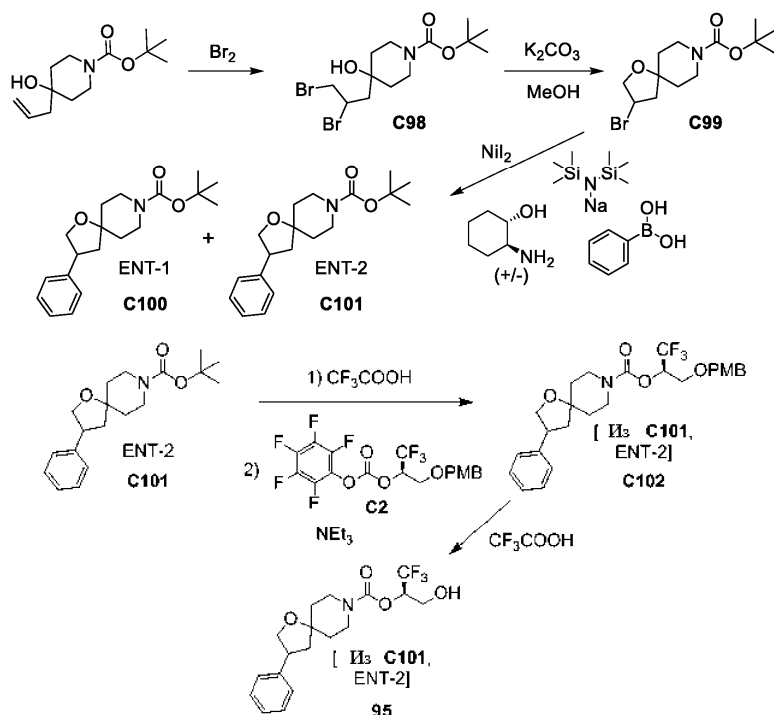
Преобразование C97 (67 мг, 0,12 ммоль) в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза 93 из C91 в примере 93. В этом случае очистку проводили с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 35 до 55% В), получая продукт в виде смолистого вещества коричневого цвета. Выход: 10,0 мг, 23,2 мкмоль, 19%.

ЖХМС m/z 431,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,32-5,20 (м, 1H), 4,73-4,63 (м, 1H), 4,04-3,93 (м, 2H), 3,93-3,74 (м, 4H), 3,46-3,24 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,55-2,25 (ушир. с, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 4H), 1,56-1,41 (м, 1H), 1,22-1,14 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 2H).

Пример 95.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C101, ENT-2] (95)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-(2,3-дибромпропил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (C98).

Данную реакцию проводили в двух аналогичных партиях. Раствор трет-бутил 4-гидрокси-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (209 г, 0,866 моль) в дихлорметане (1,2 л) охлаждали на бане с холодной водой. Раствор брома (152 г, 0,951 моль) в дихлорметане (250 мл) добавляли с такой скоростью, чтобы цвет реакционной смеси не становился более интенсивным. При завершении добавления в реакционную смесь добавляли водный раствор, содержащий тиосульфат натрия и бикарбонат натрия и перемешивание продолжали до тех пор, пока смесь не становилась полностью бесцветной. На этой стадии объединяли две партии. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×400 мл) и объединенные орга-

нические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде смолистого вещества красного цвета. Выход: 600 г, 1,5 моль, 87%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,43-4,33 (м, 1H), 3,96-3,74 (м, 2H), 3,91 (дд,  $J=10,3$ , 4,0 Гц, 1H), 3,66 (дд,  $J=10,0$ , 9,8 Гц, 1H), 3,27-3,13 (м, 2H), 2,47 (дд, половина картины АВХ сигнала,  $J=15,8$ , 2,8 Гц, 1H), 2,13 (дд, половина картины АВХ сигнала,  $J=15,7$ , 8,9 Гц, 1H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 2H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 3-бром-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (С99).

Карбонат калия (119 г, 861 ммоль) добавляли в охлажденный раствор С98 (230 г, 573 ммоль) в метаноле (1,5 л) и реакционную смесь перемешивали при 10°C-15°C в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь объединяли с неочищенными реакционными смесями, полученными в результате двух аналогичных реакции с использованием С98 (350 г, 873 ммоль; и 20 г, 50 ммоль) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученное в результате масло красного цвета перекристаллизовывали из петролейного эфира (150 мл) при 0°C с получением твердого вещества светло-желтого цвета (360 г). Полученное вещество подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан) и очищенное вещество перекристаллизовывали из петролейного эфира (120 мл) и промывали петролейным эфиром (3×40 мл) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (180 г). Маточные растворы после перекристаллизации концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире). Полученное в результате вещество перекристаллизовывали из петролейного эфира (100 мл) и промывали петролейным эфиром (3×40 мл), получая дополнительный продукт в виде твердого вещества белого цвета (95 г). Объединенный выход: 275 г, 0,859 моль, 57%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  4,71-4,63 (м, 1H), 4,12 (дд,  $J=10,4$ , 4,9 Гц, 1H), 3,90 (дд,  $J=10,5$ , 3,8 Гц, 1H), 3,52-3,40 (м, 2H), 3,3-3,15 (м, 2H), 2,41 (дд,  $J=14,3$ , 7,3 Гц, 1H), 2,10 (дд,  $J=14,0$ , 4,0 Гц, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,65 (ушир. ддд, половина картины АВХУ сигнала,  $J=13$ , 10, 4 Гц, 1H), 1,55-1,41 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, ENT-1 (C100) и трет-бутил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, ENT-2 (C101).

Смесь С99 (150 мг, 0,468 ммоль), фенилбороновой кислоты (114 мг, 0,935 ммоль), транс-2-аминоциклогексанола (10,8 мг, 93,7 мкмоль) и йодида никеля(II) (29,3 мг, 93,7 мкмоль) в 2-пропанол (3 мл, предварительно высушенный над молекулярными ситами) обрабатывали бис-(триметилсилил)-амидом натрия (1 М раствор в тетрагидрофуране; 0,937 мл, 0,937 ммоль). Реакционный сосуд закрывали, нагревали до 60°C и перемешивали в течение 14 ч. Полученную суспензию объединяли с аналогичной реакционной смесью, полученной в результате реакции, которую проводили с использованием С99 (50 мг, 0,16 ммоль), фильтровали через прокладку из диатомовой земли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% этилацетата в петролейном эфире) с получением рацемического продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 170 мг, 0,536 ммоль, 85%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,30 (м, 2H), 7,3-7,21 (м, 3H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 4,23 (дд,  $J=8$ , 8 Гц, 1H), 3,80 (дд,  $J=9$ , 9 Гц, 1H), 3,70-3,47 (м, 3H), 3,44-3,33 (м, 2H), 2,27 (дд,  $J=12,5$ , 8 Гц, 1H), 1,84 (дд,  $J=12$ , 11 Гц, 1H), 1,79-1,67 (м, 3H), 1,64-1,55 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,47 (с, 9H).

Составляющие продукт энантиомеры разделяли с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии [колонок: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; Мобильная фаза: 35% (0,1% гидроксида аммония в метаноле) в диоксиде углерода].

Энантиомер, который элюируют первым, обозначали как C100. Выход: 65 мг, 38% при разделении.

ЖХМС  $m/z$  262,1 [(M - 2-метилпроп-1-ен) + H]<sup>+</sup>.

Энантиомер, который элюируют вторым, обозначали как C101. Выход: 70 мг, 41% при разделении.

ЖХМС  $m/z$  262,1 [(M - 2-метилпроп-1-ен) + H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C101, ENT-2] (C102).

Трифторуксусную кислоту (0,6 мл) по каплям добавляли в раствор C101 (70,0 мг, 0,220 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением с получением 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декана, трифторацетатной соли, в виде смолистого вещества желтого цвета. Полученное вещество растворяли в ацетонитриле (2 мл), охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали триэтиламином (89,5 мг, 0,884 ммоль). После того как этот раствор перемешивали в течение 30 мин, при 0°C добавляли С2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,221 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 3:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде смолистого вещества желтого цвета (120 мг). Полученное вещество использовали непосредственно на следующей

стадии.

ЖХМС  $m/z$  516,1  $[M+Na]^+$ .

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C101, ENT-2] (95).

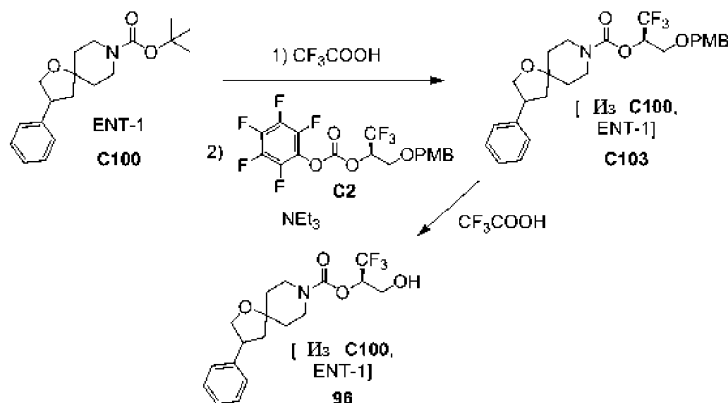
Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C102 (из предыдущей стадии; 120 мг,  $\leq 0,220$  ммоль) в дихлорметане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: 3:1 петroleйный эфир/этилацетат). Полученное вещество (40 мг) затем очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Daiso C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 42 до 72% В) с получением продукта в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 10,1 мг, 27,0 мкмоль, 12% за две стадии.

ЖХМС  $m/z$  373,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,36-7,30 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 3H), 5,32-5,21 (м, 1H), 4,24 (дд,  $J=8,0$ , 8,0 Гц, 1H), 4,01 (дд, половина картины АВХ сигнала,  $J=12,4$ , 2,9 Гц, 1H), 3,92-3,74 (м, 4H), 3,60-3,35 (м, 3H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,92-1,55 (м, 5H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Пример 96.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C100, ENT-1] (96)



Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C100, ENT-1] (C103).

Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в охлажденную до 0°C суспензию C100 (65 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 2 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме с получением вещества с удаленными защитными группами в виде смолистого вещества желтого цвета. Смолистое вещество растворяли в ацетонитриле (1 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали C2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,24 ммоль) и триэтиламино (166 мг, 1,64 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч и затем обрабатывали дополнительным C2 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,24 ммоль). Перемешивание продолжали при 18°C еще в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 100% этилацетата в петroleйном эфире) с получением продукта в виде смолистого вещества желтого цвета (101 мг). Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС  $m/z$  516,1  $[M+Na]^+$

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C100, ENT-1] (96).

Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в охлажденную до 0°C суспензию C103 (из предыдущей стадии;  $\leq 0,20$  ммоль) в дихлорметане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После того как реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно добавляли водный раствор бикарбоната натрия (40 мл) и смесь пурпурного цвета становилась бесцветной. Ее экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петroleйном эфире) предшествовала обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell, 5 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 5 до 95% В), получая продукт в виде масла желтого цвета. Выход: 15,2 мг, 40,7 мкмоль, 20% за две стадии.

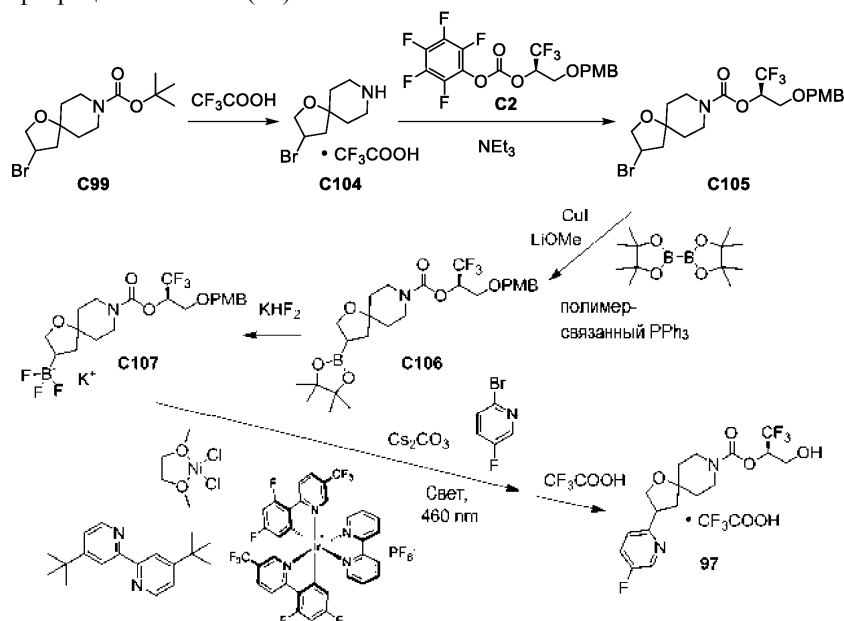
ЖХМС  $m/z$  373,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,36-7,30 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 3H), 5,32-5,21 (м, 1H), 4,24 (дд,  $J=8,3$ , 7,8 Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,93-3,74 (м, 4H), 3,60-3,32 (м, 3H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,27 (дд,  $J=12,6$ , 8,3 Гц, 1H), 1,89-1,6 (м, 4H), 1,87 (дд,  $J=12,0$ , 10,8 Гц, 1H).



Пример 97.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, трифторацетатная соль (97)



Стадия 1. Синтез 3-бром-1-окса-8-азаспиро[4.5]декана, трифторацетатной соли (C104).

Трифторуксусную кислоту (100 мл) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор C99 (25,0 г, 78,1 ммоль) в дихлорметане (400 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при 13°C в течение 15 ч, ее концентрировали в вакууме с получением продукта в виде масла коричневого цвета (30 г). Данное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,63-4,55 (м, 1H), 4,20 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=10,5, 4,5 Гц, 1H), 4,04 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=10,5, 3,5 Гц, 1H), 3,3-3,21 (м, 4H), 2,50 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=14,6, 7,0 Гц, 1H), 2,30-2,18 (м, 2H), 1,97 (ддд, J=14, 10, 6,5 Гц, 1H), 1,91-1,77 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-бром-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C105).

Триэтиламин (39,5 г, 390 ммоль) добавляли в раствор C104 (из предыдущей стадии; 30 г, ≤78,1 ммоль), имеющий температуру 15°C, в ацетонитриле (400 мл). Полученный раствор перемешивали при 15°C в течение 1 ч, сразу после этого его охлаждали до 0°C и обрабатывали C2 [реакционный раствор в ацетонитриле (400 мл), содержащий 85,9 ммоль]. После того как реакционную смесь перемешивали при 13°C в течение 15 ч, ее концентрировали в вакууме и дважды очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 5 до 9% этилацетата в петролейном эфире). В результате конечной очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 9% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 20,3 г, 40,9 ммоль, 52% за две стадии.

ЖХМС m/z 519,8 (наблюдается изотопный бром) [M+Na<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,54-5,43 (м, 1H), 4,51 (AB кватер, дублет, направленный в область сильного поля, является уширенным, J<sub>AB</sub>=11,7 Гц, Δν<sub>AB</sub>=29,1 Гц, 2H), 4,44-4,36 (м, 1H), 4,19 (дд, J=10,4, 5,3 Гц, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,91-3,63 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,44-3,27 (м, 2H), 2,42-2,25 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 1H), 2,04-1,89 (м, 1H), 1,81-1,47 (м, 3H).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-(4,4,5,5-тетраметил-, 3,2-диоксилиролан-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C106).

Смесь C105 (6,50 г, 13,1 ммоль), 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксилиролана (4,99 г, 19,6 ммоль), связанного с полимером трифенилфосфина (687 мг, 2,62 ммоль), метоксида лития (995 мг, 26,2 ммоль) и йодида меди(I) (249 мг, 1,31 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) перемешивали при 1°C-10°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли дихлорметаном (150 мл) и фильтровали; осадок на фильтре промывали дихлорметаном (150 мл) и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло смешивали с насыщенным водным раствором хлорида аммония (150 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (150 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде смолистого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 7,00 г, 12,9 ммоль, 98%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (ушир. д, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (ушир. д, J=8,8 Гц, 2H), 5,53-5,42 (м, 1H), 4,51 (AB кватер, J<sub>AB</sub>=11,7 Гц, Δν<sub>AB</sub>=27,2 Гц, 2H), 4,03 (дд, J=8,3, 8,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80-3,63

(м, 5H), 3,45-3,30 (м, 2H), 1,98-1,74 (м, 2H), 1,72-1,40 (м, 5H), 1,25 (с, 12H).

Стадия 4. Синтез калия трифтор[8-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил]окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ил]борат(1-) (C107).

Водный раствор гидрогенфторида калия (4,5 М, 11,5 мл, 51,8 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C106 (7,00 г, 12,9 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C-5°C в течение 16 ч. Удалением летучих веществ в вакууме получали вязкое масло, которое экстрагировали ацетоном (4×75 мл). Объединенные ацетоновые слои фильтровали и фильтрат концентрировали до объема приблизительно 20 мл, охлаждали до 0°C и разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл). Получали клейкое вещество белого цвета; растворитель удаляли путем декантации и оставшееся смолистое вещество растирали в порошок с диэтиловым эфиром (150 мл) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 3,8 г, 7,26 ммоль, 56%.

ЖХМС  $m/z$  483,9 [M].

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  7,27 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,91 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,55-5,43 (м, 1H), 4,52 (AB кватер,  $J_{AB}=11,6$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=19,0$  Гц, 2H), 3,84-3,70 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,70-3,53 (м, 3H), 3,44-3,23 (м, 2H), 1,70-1,58 (м, 1H), 1,58-1,45 (м, 4H), 1,45-1,34 (м, 1H), 1,30-1,14 (м, 1H).

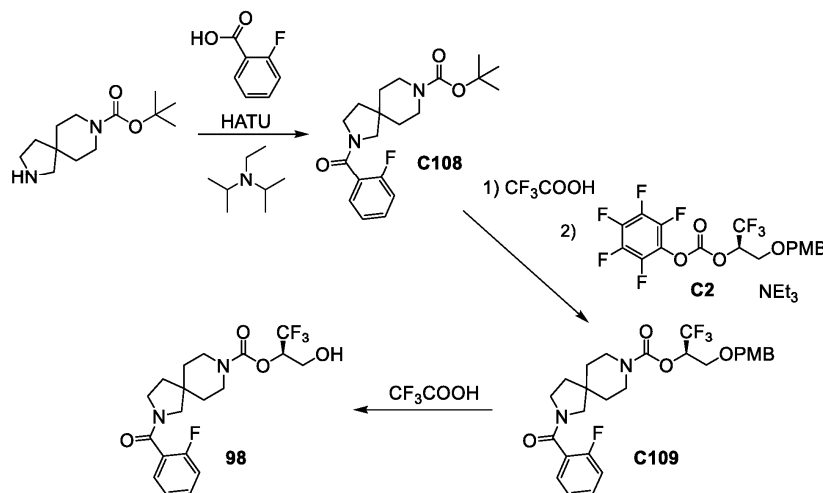
Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, трифторацетатной соли (97).

Смесь 2-бром-5-фторпиридина (17,6 мг, 0,100 ммоль), C107 (78,3 мг, 0,150 ммоль),  $[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{bpy})]^+ \text{PF}_6^-$  (2,5 мг, 2,4 мкмоль), карбоната цезия (48,9 мг, 0,150 ммоль), хлорида никеля(II), адукта 1,2-диметоксиэтана (1,1 мг, 5,0 мкмоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (1,4 мг, 5,2 мкмоль) дегазировали в вакууме и затем продували азотом; данный цикл вакуумирования-продувки проводили в общей сложности три раза. Добавляли 1,4-диоксан (7 мл) и реакционную смесь диспергировали с помощью ультразвука и встряхивали с получением суспензии. Реакционную смесь затем подвергали воздействию голубого видимого излучения (длина волны: 460 нм) от голубой светодиодной полосы 60 Вт в течение 18 ч. После удаления летучих веществ в вакууме добавляли смесь дихлорметана (0,5 мл) и трифторуксусной кислоты (0,5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 10 до 100% В). Было предположено, что продукт был смесью двух диастереомеров. Выход: 1,4 мг, 2,7 мкмоль, 3%.

ЖХМС  $m/z$  393,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Время удержания: 2,96 мин [условия аналитической ВЭЖХ - Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5,0 до 95% В, линейный в течение 4,0 мин; Скорость потока: 2 мл/мин].

Пример 98.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(2-фторбензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (98)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 2-(2-фторбензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C108).

В суспензию трет-бутил 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (200 мг, 0,832 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 2-фторбензойную кислоту (175 мг, 1,25 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурион гексафторфосфат (HATU; 506 мг, 1,33 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (323 мг, 2,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (8 мл), обрабатывали ионно-обменной смолой Amberlyst® A26, гидроксидной формой [3,6 г, замоченной в метаноле (7 мл)], перемешивали при

25°C в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде бесцветного смолистого вещества. С помощью анализа  $^1\text{H}$  ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. Выход: 231 мг, 0,637 ммоль, 77%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,55-7,46 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,51 (с, 1H), 3,46-3,3 (м, 4H), 3,21 (ушир. с, 1H), [1,94 (дд,  $J=7,5$ , 7,3 Гц) и 1,87 (дд,  $J=7,3$ , 7,0 Гц), общий 2H], 1,66-1,48 (м, 4H), [1,47 (с) и 1,43 (с), общий 9H].

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 2-(2-фторбензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C109).

Преобразование C108 в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза C89 из C88 в примере 92. Продукт получали в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 500 мг, 0,93 ммоль, количественный.

ЖХМС  $m/z$  539,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(2-фторбензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (98).

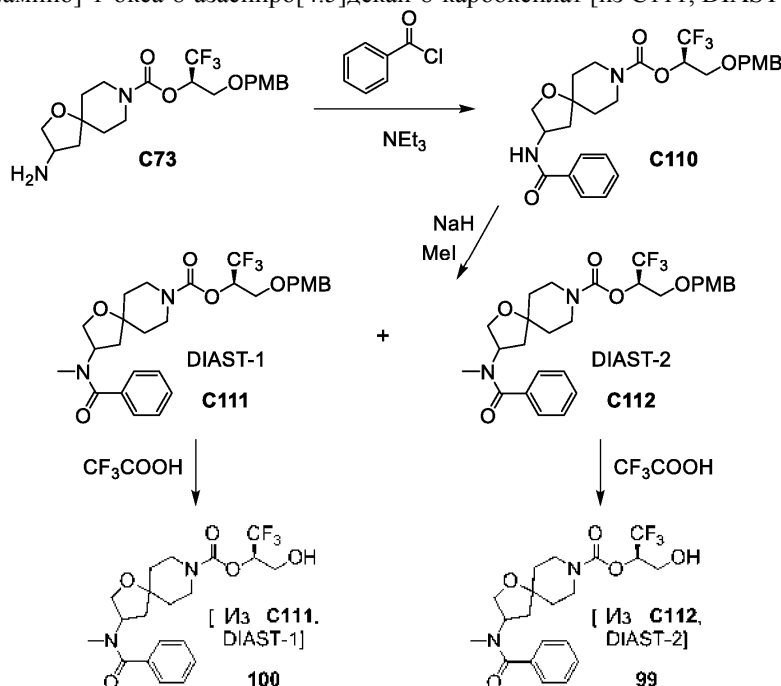
Преобразование C109 в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза 92 из C89 в примере 92. В этом случае градиент, используемый для очистки ВЭЖХ, составлял от 36 до 56% В, и продукт выделяли в виде бесцветного смолистого вещества. С помощью анализа  $^1\text{H}$  ЯМР было определено, что вещество было смесью ротамеров. Выход: 89 мг, 0,21 ммоль, 23%.

ЖХМС  $m/z$  419,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,37 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 5,32-5,19 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,92-3,79 (м, 1H), 3,79-3,62 (м, 2H), 3,58 (с, 1H), 3,56-3,30 (м, 4H), 3,20 (с, 1H), 2,6-2,3 (ушир. м, 1H), [1,90 (дд,  $J=7,5$ , 7,3 Гц) и 1,82 (дд,  $J=7,0$ , 7,0 Гц), общий 2H], 1,74-1,47 (м, 4H, предпологаемый; частично перекрывается пиком воды).

Примеры 99 и 100.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C112, DIAST-2] (99) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C111, DIAST-1] (100)



Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-(бензоиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C110).

Раствор бензоилхлорида (58,5 мг, 0,416 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C73 (150 мг, 0,347 ммоль) и триэтиламина (105 мг, 1,04 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, сразу после этого добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2×3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×3 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматографией на силикагеле (градиент: от 5 до 20% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 135 мг, 0,252 ммоль, 73%.

ЖХМС  $m/z$  559,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, DIAST-1 (C111) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, DIAST-2 (C112).

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 17,1 мг, 0,428 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C110 (115 мг, 0,214 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли йодометан (45,6 мг, 0,321 ммоль) и перемешивание продолжали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем объединяли со смесью, полученной в результате аналогичной реакции с использованием C110 (20 мг, 37 мкмоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×5 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта, диастереомерной смеси C111 и C112, в виде бесцветного смолистого вещества. Выход диастереомерной смеси продуктов: 130 мг, 0,236 ммоль, 94%.

ЖХМС  $m/z$  573,2  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,46-7,40 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,24 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,53-5,42 (м, 1H), 4,51 (AB кватер,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=28,4$  Гц, 2H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,85-3,63 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,42-3,19 (м, 2H), 3,07-2,89 (м, 3H), 1,85-1,67 (м, 3H).

Составляющие продукт диастереомеры разделяли с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Chiral Technologies Chiralpaak IC, 10 мкм; Мобильная фаза: 40% (0,1% гидроксида аммония в 2-пропанол) в диоксиде углерода]. Диастереомером, который элюируют первым, был C111 (50 мг), и диастереомером, который элюируют вторым, был C112 (55 мг).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C112, DIAST-2] (99).

Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли в раствор C112 (55 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, пока pH не достигнет 8~9, и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2×2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell, 5 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 8 до 58% В) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 15,6 мг, 36,2 мкмоль, 36%.

ЖХМС  $m/z$  431,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,46-7,34 (м, 5H), 5,30-5,20 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,92-3,68 (м, 4H), 3,44-3,15 (м, 2H), 3,07-2,89 (м, 3H), 2,46-1,96 (м, 2H), 1,87-1,72 (м, 3H).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C111, DIAST-1] (100).

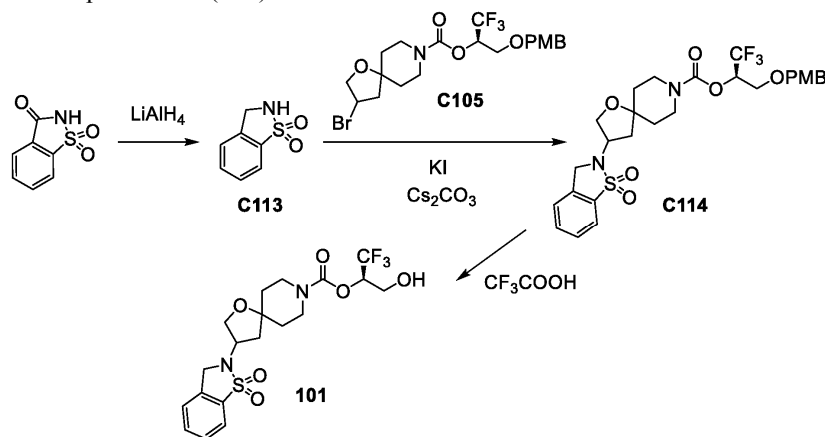
Преобразование C111 в продукт проводили, используя способ, применяемый для синтеза 99 из C112. Выход: 17,4 мг, 40,4 мкмоль, 44%.

ЖХМС  $m/z$  431,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,46-7,40 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 2H), 5,30-5,20 (м, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,94-3,70 (м, 4H), 3,48-3,21 (м, 2H), 3,08-2,88 (м, 3H), 2,43-2,27 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 3H).

Пример 101.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1,1-диоксидо-1,2-бензотиазол-2(3H)-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (101)



Стадия 1. Синтез 2,3-дигидро-1,2-бензотиазол 1,1-диоксида (C113).

Раствор 1,2-бензотиазол-3(2H)-она 1,1-диоксида (200 мг, 1,09 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) по каплям добавляли в охлажденную до 0°C суспензию алюмогидрида лития (45,6 мг, 1,20 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, смесь постепенно нагревали до 15°C и перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Суспензию белого цвета обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде твердого вещества серого цвета. Выход: 160 мг, 0,946 ммоль, 87%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (дд, половина картины ABX сигнала, J=7,5, 7,3 Гц, 1H), 7,54 (дд, половина картины ABX сигнала, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,95-4,80 (ушир. с, 1H), 4,55 (с, 2H).

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-(1,1-диоксидо-1,2-бензотиазол-2(3H)-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5] декан-8-карбоксилата (C114).

Смесь C105 (80 мг, 0,16 ммоль), C113 (39,3 мг, 0,232 ммоль), карбоната цезия (114 мг, 0,350 ммоль) и йодида калия (28,9 мг, 0,174 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 1:3 этилацетат/петролейный эфир) получали продукт в виде масла светло-желтого цвета. Выход: 55 мг, 94 мкмоль, 59%.

ЖХМС m/z 607,0 [M+Na<sup>+</sup>].

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1,1-диоксидо-1,2-бензотиазол-2(3H)-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (101).

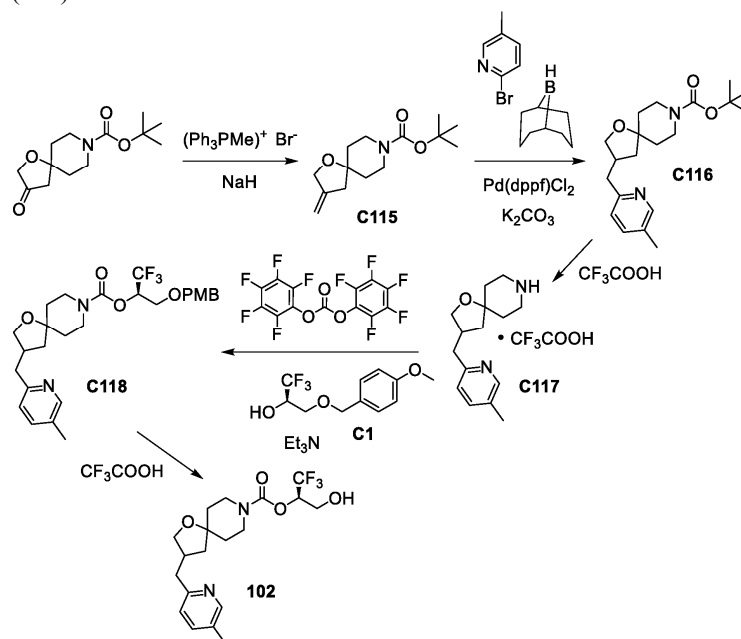
Трифторуксусную кислоту (2 мл) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор C114 (55 мг, 94 мкмоль) в дихлорметане (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, сразу после этого ее разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30 до 50% В). Продукт получали в виде твердого вещества белого цвета, которое, как предусмотрено, было смесью диастереомеров. Выход: 6,0 мг, 13 мкмоль, 14%.

ЖХМС m/z 487,0 [M+Na<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (ушир. дд, J=7, 7 Гц, 1H), 7,42 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,41 (ушир. АВ квинтет, J<sub>AB</sub>=14 Гц, Δν<sub>AB</sub>=12 Гц, 2H), 4,4-4,30 (м, 1H), 4,16 (дд, половина картины ABX сигнала, J=9,7, 6,4 Гц, 1H), 4,05 (дд, половина картины ABX сигнала, J=9,8, 5,5 Гц, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,93-3,73 (м, 3H), 3,50-3,28 (м, 2H), 2,42-2,25 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 1H), 1,89-1,70 (м, 3H).

Пример 102.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]-декан-8-карбоксилат (102)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 3-метилен-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C115).

Метилтрифенилфосфония бромид (8,4 г, 24 ммоль) добавляли порциями в смесь гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 940 мг, 23,5 ммоль) в диметилсульфоксиде (40 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил 3-оксо-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (2,0 г, 7,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (18 мл) и реакционную смесь оставляли, продолжая перемешивание при комнатной температуре в течение 72 ч. Затем реакционную смесь осторожно гасили водой (250 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток три раза растирали в порошок с гептаном с получением твердого вещества не совсем белого цвета, которое оказалось в основном трифенилфосфиноксидом при анализе. Объединенные гептановые порции после растирания в порошок концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (элюенты: 0%, затем 10 и 20% этилацетата в гептане), в результате которой получали продукт в виде бесцветного масла. Выход: 1,77 г, 6,99 ммоль, 90%.

ГХМС m/z 253,1 [M<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,02-4,98 (м, 1H), 4,95-4,91 (м, 1H), 4,37-4,33 (м, 2H), 3,60 (ддд, J=13, 5, 5 Гц, 2H), 3,34 (ддд, J=13,3, 9,9, 3,3 Гц, 2H), 2,42-2,38 (м, 2H), 1,70-1,63 (м, 2H), 1,55 (ддд, J=13,3, 10,0, 4,5 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 3-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C116).

Соединение C115 (200 мг, 0,789 ммоль) растворяли в 9-борабицикло[3.3.1]нонановом растворе (0,5 М в тетрагидрофуране; 1,58 мл, 0,79 ммоль). После того как реакционный сосуд закрывали, реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, сразу после этого ее охлаждали до комнатной температуры и добавляли в смесь 2-бром-5-метилпиридина (123 мг, 0,715 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладий(II), дихлорметанового комплекса (32 мг, 39 мкмоль) и карбоната калия (109 мг, 0,789 ммоль) в смеси N,N-диметилформамида (1,7 мл) и воды (170 мкл). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали при 60°C в течение ночи. После того как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, ее выливали в воду и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюенты: 10%, затем 25, 50 и 75% этилацетата в гептане) с получением продукта в виде бесцветного масла. Выход: 91 мг, 0,26 ммоль, 36%.

ЖХМС m/z 347,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39-8,35 (м, 1H), 7,44 (ушир. д, J=7 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 3,61-3,47 (м, 2H), 3,55 (дд, J=8,5, 7,8 Гц, 1H), 3,40-3,26 (м, 2H), 2,92-2,75 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,92 (дд, J=12,5, 7,3 Гц, 1H), 1,7-1,5 (м, 4H), 1,51-1,41 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез 3-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декана, трифторацетатной соли (C117).

Раствор C116 (91 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметане (3 мл) охлаждали до 0°C. Трифторуксусную кислоту (1,5 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители удаляли под пониженным давлением с получением продукта в виде масла бледно-желтого цвета (185 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

ГХМС m/z 246,1 [M<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65-8,62 (ушир. с, 1H), 8,17 (ушир. д, J=8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=8,8, 7,0 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=8,6, 8,2 Гц, 1H), 3,40-3,26 (м, 4H), 3,25 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=14,4, 7,0 Гц, 1H), 3,13 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=14,3, 8,3 Гц, 1H), 2,90-2,77 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,11-1,80 (м, 5H), 1,63-1,54 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C118).

бис-(Пентафторфенил) карбонат (132 мг, 0,335 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C1 (84 мг, 0,34 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Затем добавляли триэтиламин (180 мкл, 1,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В отдельной колбе раствор C117 (из предыдущей стадии; 185 мг, ≤0,26 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали триэтиламином (360 мкл, 2,6 ммоль); затем смесь перемешивали на ледяной бане в течение нескольких минут, карбонатный раствор, полученный из C1, по каплям добавляли в раствор, содержащий C117. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение нескольких минут и затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученное в результате масло помещали в этилацетат и последовательно промывали водной 1 М соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Хроматографией на силикагеле (элюенты: 10%, затем 25, 50 и 75% этилацетата в гептане)

получали продукт в виде бесцветного масла. Выход: 93 мг, 0,18 ммоль, 69% за две стадии.

ЖХМС  $m/z$  523,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,38-8,35 (м, 1H), 7,42 (ушир. дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,24 (ушир. д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,02 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 5,53-5,41 (м, 1H), 4,50 (AB-квартет, дублет, направленный в область сильного поля, является уширенным,  $J_{AB}=11,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=26,8$  Гц, 2H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,79-3,62 (м, 4H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,44-3,27 (м, 2H), 2,90-2,75 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,96-1,83 (м, 1H), 1,74-1,38 (м, 5H).

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (102).

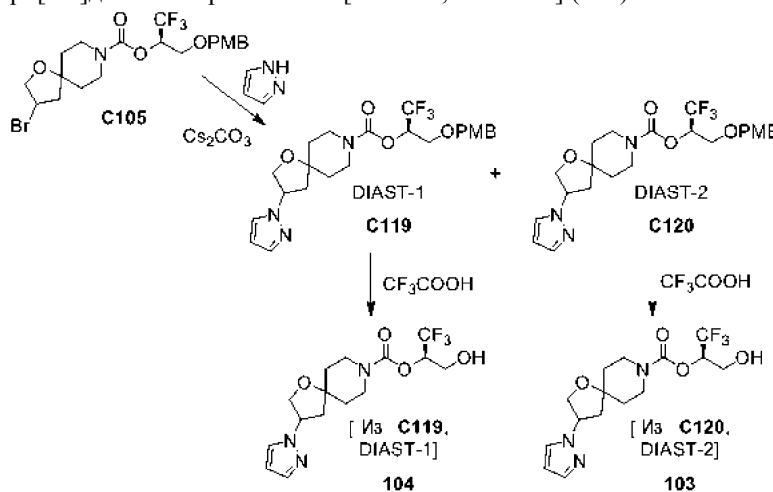
Трифторуксусную кислоту (2,5 мл) добавляли порциями в охлажденный до 0°C раствор C118 (93 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 75 мин, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и разделяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой экстрагировали дважды дихлорметаном и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Хроматографией на силикагеле (элюенты: 50%, затем 100% этилацетата в гептане) получали продукт в виде бесцветного масла, которое, как предусмотрено, было смесью диастереомеров. Выход: 54 мг, 0,13 ммоль, 72%.

ЖХМС  $m/z$  403,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,38-8,34 (м, 1H), 7,43 (ушир. дд,  $J=7,8, 2,0$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,30-5,18 (м, 1H), 4,03-3,91 (м, 2H), 3,85 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=12,3, 6,8$  Гц, 1H), 3,82-3,62 (м, 2H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,48-3,25 (м, 2H), 2,90-2,72 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 3H), 1,56-1,41 (м, 2H).

Примеры 103 и 104.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C120, DIAST-2] (103) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C119, DIAST-1] (104)



Стадия 1. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-(1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, DIAST-1 (C119) и (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-(1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, DIAST-2 (C120).

Смесь C105 (200 мг, 0,403 ммоль), 1H-пиразола (54,9 мг, 0,806 ммоль) и карбоната цезия (394 мг, 1,21 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл); объединенные органические слои промывали водой (3×10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматографией на силикагеле (элюенты: 0%, затем 10%, затем 25% этилацетата в петролейном эфире) получали смесь диастереомерных продуктов C119 и C120 в виде бесцветного масла. Выход: 60 мг, 0,124 ммоль, 31%. Данное вещество объединяли со смесью диастереомерных продуктов (30 мг), полученной в результате аналогичной реакции, которую проводили с C105, и подвергали разделению с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; Мобильная фаза: 2:3 (0,1% гидроксида аммония в метаноле)/диоксид углерода). Диастереомер, который элюируют первым, обозначали как C119, и диастереомер, который элюируют вторым, как C120. Оба получали в виде бесцветного масла.

C119: Выход: 43 мг, 48% при разделении. ЖХМС  $m/z$  506,1  $[M+Na]^+$ .

C120: Выход: 38 мг, 42% при разделении. ЖХМС  $m/z$  506,1  $[M+Na]^+$ .

Стадия 2. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C120, DIAS-T-2] (103).

В охлажденный до 0°C раствор C120 (38 мг, 78 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После того как растворители удаляли в вакууме, остаток разделяли между дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Synergi C18, 4 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 19 до 49% В) получали продукт в виде смолистого вещества коричневого цвета. Выход: 17,0 мг, 46,7 мкмоль, 60%.

ЖХМС  $m/z$  363,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,54 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,28 (дд,  $J=2, 2$  Гц, 1H), 5,30-5,21 (м, 1H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 2H), 4,01 (ушир. дд,  $J=12,5$ , 3 Гц, 1H), 3,92-3,73 (м, 3H), 3,50-3,31 (м, 2H), 2,38-2,25 (м, 2H), 1,94-1,56 (м, 4H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Стадия 3. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [из C119, DIAS-T-1] (104).

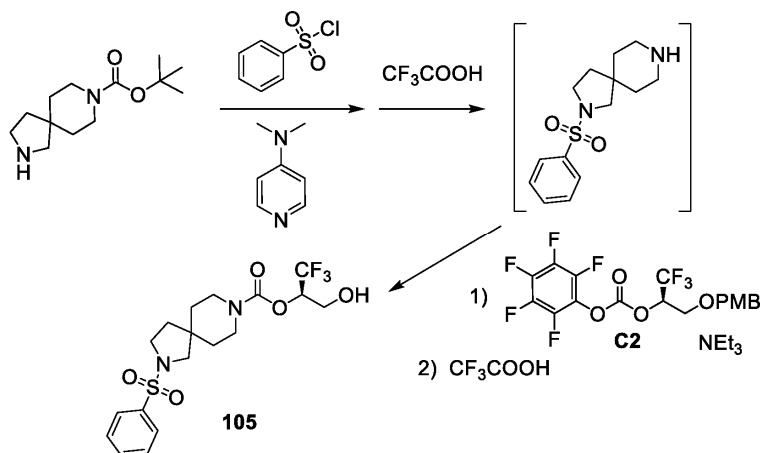
Преобразование C119 в продукт проводили, используя способ, описанный для синтеза 103 из C120. В этом случае обращенно-фазовую ВЭЖХ проводили, используя градиент от 37 до 57% В, с получением продукта в виде смолистого вещества коричневого цвета. Выход: 18,2 мг, 50,0 мкмоль, 56%.

ЖХМС  $m/z$  363,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характеристические пики:  $\delta$  7,55 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 6,28 (ушир. с, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H), 5,05-4,96 (м, 1H), 4,26-4,16 (м, 2H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,93-3,74 (м, 3H), 3,49-3,30 (м, 2H), 2,39-2,25 (м, 2H).

Пример 105.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(фенилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (105)



Раствор трет-бутил 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (36 мг, 0,15 ммоль) в пиридине (0,4 мл) добавляли в раствор бензолсульфонилхлорида (39,7 мг, 0,225 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (0,25 мг, 2,0 мкмоль) в пиридине (0,4 мл) и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Пиридин удаляли в вакууме и остаток разделяли между полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1,5 мл) и этилацетата (2,4 мл). После того как смесь перемешивали вихревым способом, органический слой элюировали через картридж для твердофазной экстракции (6 мл), наполненный сульфатом натрия (~1 г); процедуру экстракции повторяли дважды и объединенные элюенты концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью 1,2-дихлорэтана и трифторуксусной кислоты (1:1; 1 мл), встряхивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и концентрировали под пониженным давлением. Оставшееся вещество, растворяли в 1,2-дихлорэтана (2,4 мл), перемешивали вихревым способом и загружали в SCX (солевой катионообменник) картридж для твердофазной экстракции (Silicycle, 6 мл, 1 г); колбу ополаскивали смесью метанола и 1,2-дихлорэтана (1:1; 2×2,4 мл). Картридж элюировали метанолом (5 мл), затем раствором триэтиламина в метаноле (1 М, 7,5 мл), элюируя промежуточное соединение с удаленными защитными группами. Фракции, содержащие предпочтительное вещество, концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×1 мл) для удаления следов метанола. Полученное вещество растворяли в дихлорметане (0,5 мл).

Неочищенный раствор C2 получали отдельно следующим образом: бис-(пентафторфенил)карбонат (5,8 г, 15 ммоль) и триэтиламин (41 мл, 290 ммоль) добавляли в перемешивающийся раствор C1 (3,75 г, 15,0 ммоль), в тетрагидрофуране (30 мл). Добавляли достаточное количество тетрагидрофурана, чтобы

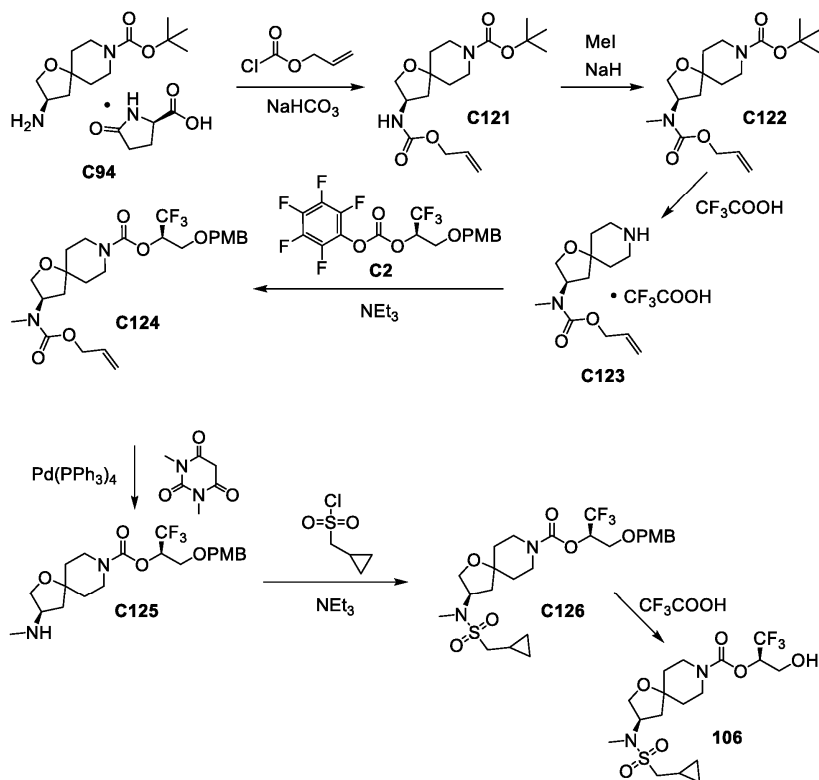


довести общий объем до 98 мл и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Часть этого неочищенного раствора C2 (1,0 мл, 0,15 ммоль C2 и 3 ммоль триэтиламина) добавляли в аминный раствор с удаленными защитными группами, полученный выше, и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Смесь затем разделяли между полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1,5 мл) и этилацетата (2,4 мл) и подвергали перемешиванию вихревым способом. Органический слой элюировали через картридж для твердофазной экстракции (6 мл), наполненный сульфатом натрия (~1 г); процедуру экстракции повторяли дважды, и объединенные элюенты концентрировали в вакууме. Данное вещество обрабатывали смесью трифторуксусной кислоты и 1,2-дихлорэтана (1:1, 1 мл) и встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 25 до 95% В). Выход: 4,8 мг, 11 мкмоль, 7%. Аналитическое время удержания: 2,64 мин (Условия аналитической ВЭЖХ - Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Мобильная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5,0 до 95% В, линейный в течение 4,0 мин; Скорость потока: 2 мл/мин).

ЖХМС  $m/z$  437,1  $[M+H]^+$ .

Пример 106.

(2R)-1,1,1-Трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[[[(циклопропилметил)сульфонил](метил)-амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (106)



Стадия 1. Синтез трет-бутил (3R)-3-[[[(проп-2-ен-1-илокси)карбонил]амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C121).

Проп-2-ен-1-ил карбонохлоридат (7,13 г, 59,2 ммоль) по каплям добавляли в охлажденный до 0°C раствор C94 (15,2 г, 39,4 ммоль) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (160 мл) и тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 14 ч, сразу после этого ее экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде смолистого вещества бледно-желтого цвета (13,6 г). Полученное вещество непосредственно использовали на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,98-5,85 (м, 1H), 5,31 (видимый ушир. дд, J=17,2, 1,4 Гц, 1H), 5,23 (ушир. д, J=10,3 Гц, 1H), 4,95-4,84 (м, 1H), 4,62-4,51 (м, 2H), 4,39-4,27 (м, 1H), 4,00 (дд, J=9,4, 5,6 Гц, 1H), 3,73-3,52 (м, 3H), 3,38-3,24 (м, 2H), 2,13 (дд, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 1,74-1,57 (м, 4H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил (3R)-3-{метил[(проп-2-ен-1-илокси)карбонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C122).

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 2,36 г, 59,0 ммоль) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C121 (из предыдущей стадии; 13,4 г,  $\leq 38,8$  ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. По каплям добавляли йодометан (16,8 г, 118 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 16 ч при 0-5°C. Снова добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 2,36 г, 59,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, сразу после этого ее выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (600 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде смолистого вещества коричневого цвета (16 г). Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,99-5,89 (м, 1H), 5,34-5,27 (м, 1H), 5,24-5,19 (м, 1H), 5,09-4,85 (ушир. м, 1H), 4,59 (ддд,  $J=5,5, 1,5, 1,4$  Гц, 2H), 3,94 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=9,7, 7,6$  Гц, 1H), 3,76 (дд, половина картины ABX сигнала,  $J=9,9, 5,4$  Гц, 1H), 3,69-3,52 (м, 2H), 3,38-3,23 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,09 (дд,  $J=13,1, 9,0$  Гц, 1H), 1,75-1,60 (м, 4H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,51-1,41 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез проп-2-ен-1-ил метил[(3R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ил]карбамата, трифторацетатной соли (C123).

Трифторуксусную кислоту (20 мл) добавляли в раствор C122 (из предыдущей стадии; 16 г,  $\leq 38,8$  ммоль) в дихлорметане (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Удалением летучих веществ в вакууме получали продукт в виде смолистого вещества коричневого цвета (20 г). Полученное вещество непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХМС  $m/z$  255,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3R)-3-{метил[(проп-2-ен-1-илокси)карбонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C124).

Триэтиламин (19,9 г, 197 ммоль) медленно добавляли в охлажденный до 0°C раствор C123 (из предыдущей стадии; 20 г,  $\leq 38,8$  ммоль) в ацетонитриле (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, сразу после этого добавляли C2 [реакционный раствор в ацетонитриле (80 мл), содержащий 40 ммоль] и перемешивание продолжали при 13°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 9 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде смолистого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 16,67 г, 31,4 ммоль, 81% за четыре стадии.

ЖХМС  $m/z$  553,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (ушир. д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,01-5,89 (м, 1H), 5,53-5,43 (м, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 5,08-4,86 (ушир. м, 1H), 4,60 (ддд,  $J=5,5, 1,5, 1,2$  Гц, 2H), 4,51 (AB квинтет,  $J_{\text{AB}}=11,5$  Гц,  $\Delta\nu_{\text{AB}}=28,3$  Гц, 2H), 3,94 (дд,  $J=9,8, 7,5$  Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80-3,64 (м, 5H), 3,43-3,25 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,47 (ддд,  $J=13,6, 10,8, 4,3$  Гц, 1H).

Стадия 5. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3R)-3-(метиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C125).

тетракис-(Трифенилфосфин)палладий(0) (2,12 г, 1,83 ммоль) добавляли в охлажденный до 10°C раствор C124 (6,50 г, 12,2 ммоль) и 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона (2,87 г, 18,4 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, добавляли твердый карбонат натрия (65 мг, 0,61 ммоль) и перемешивание продолжали при 10°C в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением продукта в виде смолистого вещества желтого цвета. Выход: 3,8 г, 8,5 ммоль, 70%.

ЖХМС  $m/z$  447,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,88 (ушир. д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,53-5,42 (м, 1H), 4,51 (AB квинтет,  $J_{\text{AB}}=11,6$  Гц,  $\Delta\nu_{\text{AB}}=28,0$  Гц, 2H), 3,96 (дд,  $J=9,2, 6,0$  Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,8-3,64 (м, 5H), 3,43-3,28 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,85-1,46 (м, 5H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды).

Стадия 6. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил (3R)-3-[[циклопропилметил]сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (C126).

В охлажденный до 15°C раствор C125 (400 мг, 0,896 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли циклопропилметансульфонилхлорид (208 мг, 1,35 ммоль) и триэтиламин (453 мг, 4,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, сразу после этого ее концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире). Продукт получали в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 430 мг, 0,762 ммоль, 85%.

ЖХМС  $m/z$  587,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Стадия 7. Синтез (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[[[(циклопропилметил)-сульфонил](метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (106).

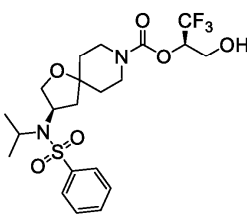
Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли в охлажденный до 0°C раствор C126 (430 мг, 0,762 ммоль) в дихлорметане (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч, сразу после этого pH корректировали до 6-7 путем добавления бикарбоната натрия. Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (15 мл) и этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) предшествовала возвратно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30 до 50% В), получая продукт в виде бесцветного смолистого вещества. Выход: 211 мг, 0,475 ммоль, 62%.

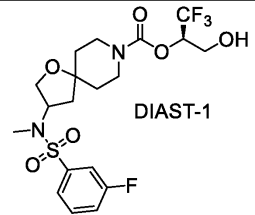
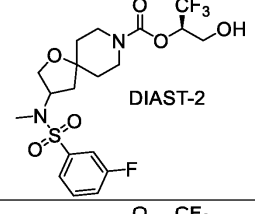
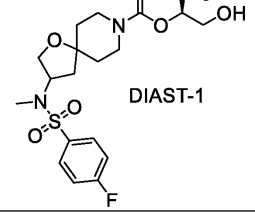
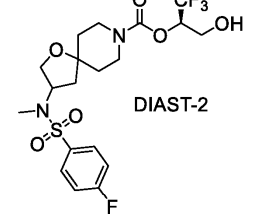
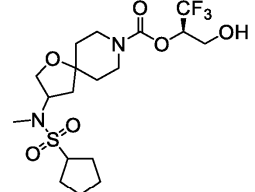
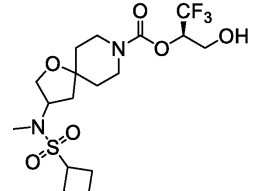
ЖХМС  $m/z$  445,2  $[M+H]^+$ .

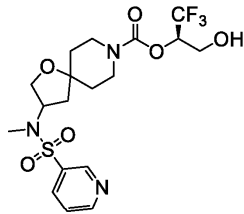
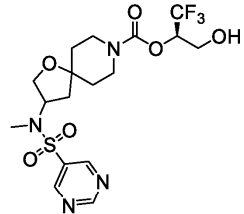
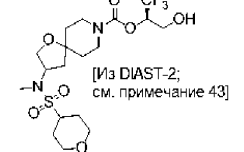
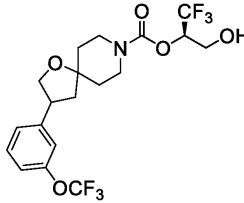
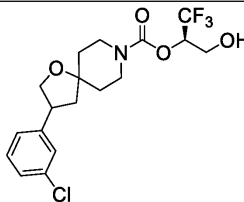
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,30-5,19 (м, 1H), 4,72-4,62 (м, 1H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,89-3,69 (м, 4H), 3,44-3,23 (м, 2H), 2,88-2,83 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,82-2,64 (ушир. м, 1H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,81-1,65 (м, 4H), 1,55-1,39 (м, 1H), 1,13-1,01 (м, 1H), 0,76-0,62 (м, 2H), 0,42-0,29 (м, 2H).

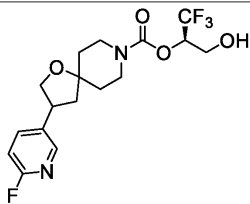
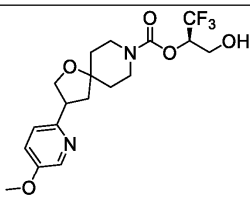
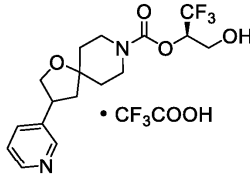
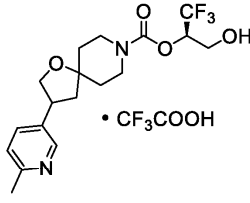
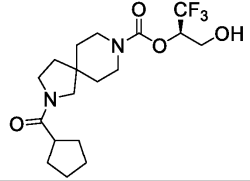
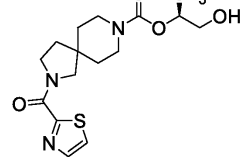
Таблица 6А

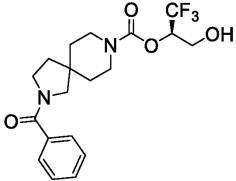
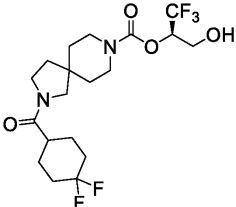
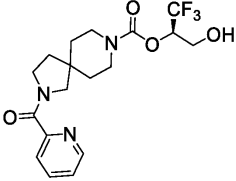
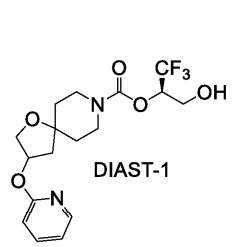
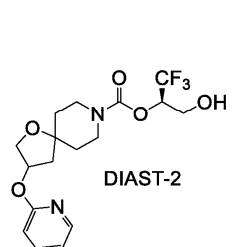
Способ синтеза, структура и физико-химические характеристики  
для примеров 107-150

| № Примера | Способ синтеза; Некоммерческие исходные вещества | Структура                                                                          | $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемый ион $m/z$ $[M+H]^+$ или время удержания ВЭЖХ; Масс-спектр $m/z$ $[M+H]^+$ (если не указано иное)                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 107       | Пример 92 <sup>35</sup> , C48, C2                |  | 7,83 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,57 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, $J=7,5$ , 7,0 Гц, 1H), 7,51 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, $J=7,5$ , 7,0 Гц, 2H), 5,31-5,19 (м, 1H), 4,16-3,95 (м, 3H), 3,92-3,68 (м, 5H), 3,50-3,30 (м, 2H), 2,52-2,35 (м, 1H), 2,29-2,15 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 2H), 1,79-1,47 (м, 3H, предполагается; частично перекрывается пиком воды), 1,26-1,18 (м, 6H); 495,1 |

|     |                                     |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 108 | Пример 11 <sup>36,37</sup> ; C73    |  <p>DIAST-1</p>  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,72-7,63 (м, 3H), 7,61-7,55 (м, 1H), 5,24-5,14 (м, 1H), 4,68-4,59 (м, 1H), 3,77-3,59 (м, 4H), 3,57-3,44 (м, 3H), 3,3-3,12 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,65-1,49 (м, 3H), 1,49-1,35 (м, 2H); 485,3                                                                     |
| 109 | Пример 11 <sup>36,37</sup> ; C73    |  <p>DIAST-2</p>  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,73-7,62 (м, 3H), 7,62-7,54 (м, 1H), 5,23-5,14 (м, 1H), 4,69-4,58 (м, 1H), 3,78-3,58 (м, 4H), 3,58-3,44 (м, 3H), 3,3-3,11 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,91 (дд, <i>J</i> =13,4, 9,1 Гц, 1H), 1,67-1,49 (м, 3H), 1,48-1,31 (м, 2H); 485,3                                                 |
| 110 | Пример 109 <sup>38</sup> ; C73      |  <p>DIAST-1</p>  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,91-7,84 (м, 2H), 7,46 (ушир. дд, <i>J</i> =8,8, 8,8 Гц, 2H), 5,24-5,14 (м, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 3H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,57-3,43 (м, 3H), 3,3-3,12 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,89 (ушир. дд, <i>J</i> =13, 9,5 Гц, 1H), 1,65-1,49 (м, 3H), 1,49-1,34 (м, 2H); 485,3 |
| 111 | Пример 109 <sup>38</sup> ; C73      |  <p>DIAST-2</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,91-7,85 (м, 2H), 7,46 (ушир. дд, <i>J</i> =8,8, 8,8 Гц, 2H), 5,24-5,14 (м, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 3H), 3,68-3,59 (м, 1H), 3,57-3,44 (м, 3H), 3,3-3,13 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,89 (ушир. дд, <i>J</i> =13, 9,5 Гц, 1H), 1,65-1,48 (м, 3H), 1,48-1,34 (м, 2H); 485,3 |
| 112 | Примеры 93 и 94 <sup>39</sup> ; C73 |                | Смесь 2 диастереомеров; характеристические пики: 5,30-5,20 (м, 1H), 4,76-4,66 (м, 1H), 4,05-3,92 (м, 2H), 3,92-3,70 (м, 4H), 3,48-3,23 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,35-2,22 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 3H), 1,88-1,59 (м, 7H); 459,3                                                                                                   |
| 113 | Примеры 93 и 94 <sup>39</sup> ; C73 |                | Смесь 2 диастереомеров; 5,32-5,19 (м, 1H), 4,72-4,61 (м, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,96-3,68 (м, 6H), 3,44-3,19 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,60-2,46 (м, 2H), 2,46-2,19 (м, 3H), 2,10-1,96 (м, 3H), 1,81-1,67 (м, 4H), 1,55-1,43 (м, 1H); 445,2                                                                                                         |

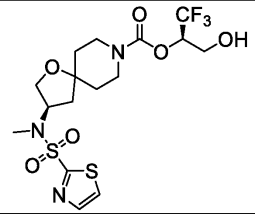
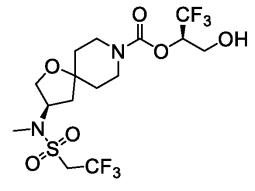
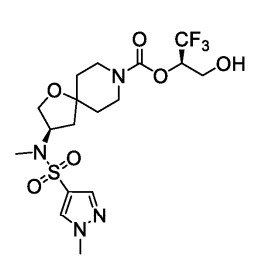
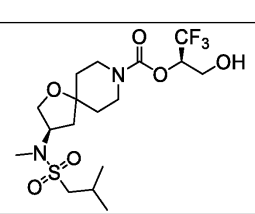
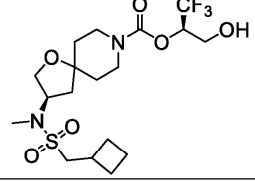
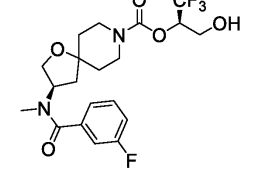
|     |                                         |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 114 | Пример<br>11 <sup>40,39</sup> ; C73     |    | Смесь 2 диастереомеров; 9,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,85 (дд, $J=4,8$ , 1,5 Гц, 1H), 8,09 (ддд, $J=8,0$ , 2,1, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,0$ , 5,0 Гц, 1H), 5,29-5,18 (м, 1H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,91-3,69 (м, 4H), 3,65 (дд, $J=10$ , 4,5 Гц, 1H), 3,38-3,13 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,37-2,22 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,74-1,6 (м, 3H), 1,54-1,39 (м, 2H); 468,0 |
| 115 | Пример<br>114 <sup>41</sup> ; C73       |    | Смесь 2 диастереомеров; 9,42 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 5,29-5,19 (м, 1H), 4,81-4,71 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,95-3,74 (м, 4H), 3,70 (дд, $J=10,4$ , 4,6 Гц, 1H), 3,38-3,14 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,45-2,22 (ушир. м, 1H), 2,05-1,91 (м, 1H), 1,76-1,6 (м, 3H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,52 (дд, $J=13,6$ , 6,5 Гц, 1H), 1,5-1,40 (м, 1H); 469,0            |
| 116 | Пример<br>92 <sup>42,43</sup> ; C99, C2 |    | 5,31-5,20 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,14-4,05 (м, 2H), 4,05-3,92 (м, 2H), 3,92-3,70 (м, 4H), 3,43-3,20 (м, 4H), 3,16-3,05 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,44-2,23 (м, 1H), 2,10 (дд, $J=13,3$ , 9,0 Гц, 1H), 1,98-1,67 (м, 8H), 1,6-1,46 (м, 1H); 475,1                                                                                                                                       |
| 117 | Пример<br>92 <sup>42,43</sup> ; C99, C2 |   | 5,32-5,20 (м, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,14-4,06 (м, 2H), 4,05-3,92 (м, 2H), 3,92-3,73 (м, 4H), 3,46-3,26 (м, 4H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,41-2,24 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,98-1,68 (м, 8H), 1,6-1,42 (м, 1H); 475,1                                                                                                                                                      |
| 118 | Пример<br>102 <sup>44</sup> ; C99, C1   |  | Смесь 2 диастереомеров; 3,35 минут <sup>13</sup> ; 458,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 119 | Пример<br>102 <sup>45</sup> ; C1        |  | Смесь 2 диастереомеров; 3,25 минут <sup>13</sup> ; 408,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

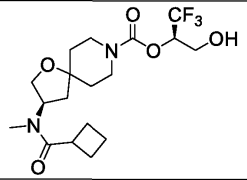
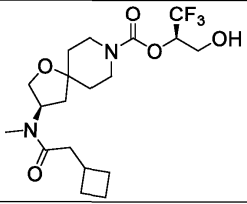
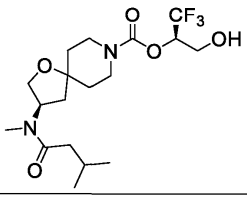
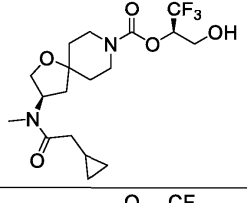
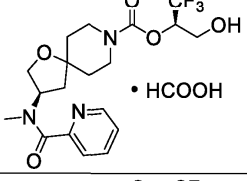
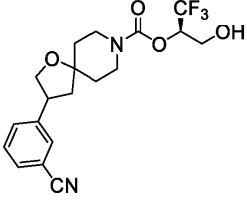
|     |                               |                                                                                                              |                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 120 | Пример 97; C107               |                             | Смесь 2 диастереомеров; 2,45 минут <sup>13</sup> , 393,3                                                                                   |
| 121 | Пример 97; C107               |                             | Смесь 2 диастереомеров; 2,18 минут <sup>13</sup> , 405,3                                                                                   |
| 122 | Пример 97; C107               | <br>• CF <sub>3</sub> COOH  | Смесь 2 диастереомеров; 1,40 минут <sup>13</sup> , 375,1                                                                                   |
| 123 | Пример 97; C107               | <br>• CF <sub>3</sub> COOH | Смесь 2 диастереомеров; 2,36 минут <sup>13</sup> , 389,3                                                                                   |
| 124 | Пример 98; C2                 |                           | 5,33-5,20 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 1H), 3,76-3,07 (м, 9H), 2,81-2,66 (м, 1H), 1,90-1,66 (м, 8H), 1,64-1,46 (м, 6H); 392,9 |
| 125 | Пример 105 <sup>46</sup> ; C2 |                           | 2,35 минут <sup>13</sup> , 408,2                                                                                                           |

|     |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 126 | Пример 105 <sup>46</sup> ; C2   |    | 2,38 минут <sup>13</sup> ; 401,3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 127 | Пример 98; C2                   |    | Характеристические пики: 5,33-5,20 (м, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,78-3,24 (м, 8H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,29-2,15 (м, 2H), 1,99-1,65 (м, 9H); 443,0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 128 | Пример 105 <sup>46</sup> ; C2   |    | 1,97 минут <sup>13</sup> ; 402,3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 129 | Пример 92 <sup>47,48</sup> ; C2 |   | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,11 (ддд, J=5,0, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=8,4, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (ддд, J=7,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,79 (ддд, J=8,3, 0,9, 0,8 Гц, 1H), 5,55-5,50 (м, 1H), 5,33-5,24 (м, 1H), 4,18 (дд, J=10,5, 4,6 Гц, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,84-3,69 (м, 3H), 3,50-3,3 (м, 2H), 2,20 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=13,9, 6,8 Гц, 1H), 2,07 (ддд, половина картины АВХУ сигнала, J=14,0, 2,0, 1,1 Гц, 1H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,78-1,62 (м, 3H); 390,9                         |
| 130 | Пример 92 <sup>47,48</sup> ; C2 |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,11 (ддд, J=5,0, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=8,5, 7,0, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (ддд, J=7,0, 5,0, 1,0 Гц, 1H), 6,78 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 5,55-5,50 (м, 1H), 5,33-5,24 (м, 1H), 4,18 (дд, J=10,4, 4,6 Гц, 1H), 3,99 (ддд, J=10,4, 2,0, 1,1 Гц, 1H), 3,87 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, J=12,3, 4,0 Гц, 1H), 3,84-3,70 (м, 3H), 3,50-3,33 (м, 2H), 2,20 (дд, половина картины АВХ сигнала, J=13,9, 6,7 Гц, 1H), 2,07 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,81-1,58 (м, 3H); 390,9 |

|     |                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 131 | Пример 101; C105              |  | Смесь 2 диастереомеров; 7,85 (ушир. д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 5,30-5,19 (м, 1H), 4,59-4,45 (м, 1H), 4,11-3,95 (м, 2H), 3,92-3,68 (м, 6H), 3,46-3,20 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 2H), 2,41-2,24 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,79-1,64 (м, 3H), 1,6-1,43 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды); 479,2 |
| 132 | Пример 102 <sup>49</sup> ; C1 |  | Смесь 2 диастереомеров; 2,92 минут <sup>13</sup> , 404,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 133 | C2 <sup>50,51</sup>           |  | 5,31-5,21 (м, 1H), 3,96 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12,4$ , 3,4 Гц, 1H), 3,83 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12,3$ , 6,8 Гц, 1H), 3,66-3,29 (м, 10H), 3,29-3,22 (ушир. с, 2H), 1,87-1,77 (м, 4H), 1,74 (дд, $J=7,3$ , 7,0 Гц, 2H), 1,62-1,47 (м, 4H); 394,1                                                                                                                                                                         |
| 134 | Пример 6 <sup>50</sup>        |  | 8,00 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,29-5,19 (м, 1H), 4,03-3,94 (м, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,67-3,47 (м, 4H), 3,45-3,18 (м, 4H), 2,58-2,43 (ушир. с, 1H), 1,79 (дд, $J=7,0$ , 7,0 Гц, 2H), 1,51-1,37 (м, 4H); 443,8                                                                                                                                                                                                                |
| 135 | Пример 6 <sup>50</sup>        |  | 9,09-9,05 (ушир. с, 1H), 8,85 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,13 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=7,9$ , 4,9 Гц, 1H), 5,29-5,20 (м, 1H), 3,99 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12,5$ , 3 Гц, 1H), 3,85 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, $J=12$ , 7 Гц, 1H), 3,59-3,25 (м, 6H), 3,21-3,11 (м, 2H), 2,47-2,30 (ушир. с, 1H), 1,74 (дд, $J=7,0$ , 7,0 Гц, 2H), 1,47-1,39 (м, 4H); 437,9                                                |



|     |                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136 | Пример 106; C125   |    | 7,98 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,30-5,19 (м, 1H), 4,94-4,84 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,92 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=10,4$ , 7,4 Гц, 1H), 3,91-3,71 (м, 4H), 3,42-3,21 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,7-1,37 (м, 5H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды); 474,0                                                                                                                                      |
| 137 | Пример 106; C125   |    | 5,32-5,20 (м, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,93-3,7 (м, 4H), 3,74 (q, $J_{\text{HF}}=9,3$ Гц, 2H), 3,45-3,23 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,19-2,07 (м, 1H), 1,84-1,67 (м, 4H), 1,57-1,41 (м, 1H); 473,2                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 138 | Пример 106; C125   |    | 7,76 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 5,30-5,18 (м, 1H), 4,66-4,54 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,88-3,71 (м, 3H), 3,87 (дд, половина картины АВХ сигнала, $J=10,2$ , 7,4 Гц, 1H), 3,67 (ушир. дд, половина картины АВХ сигнала, $J=10,2$ , 5,1 Гц, 1H), 3,40-3,19 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,69-2,52 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,82-1,63 (м, 3H, предполагаемый; частично перекрывается пиком воды), 1,58 (дд, $J=13,3$ , 7,0 Гц, 1H), 1,51-1,36 (м, 1H); 471,2 |
| 139 | Пример 106; C125   |   | 5,31-5,19 (м, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,90-3,70 (м, 4H), 3,45-3,23 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,75 (ушир. д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,30-2,16 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 4H), 1,55-1,40 (м, 1H), 1,09 (ушир. д, $J=6,8$ Гц, 6H); 447,3                                                                                                                                                                                   |
| 140 | Пример 106; C125   |  | 5,31-5,19 (м, 1H), 4,67-4,56 (м, 1H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,90-3,70 (м, 4H), 3,45-3,24 (м, 2H), 2,99 (ушир. д, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,84-2,70 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,69-2,58 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 3H), 1,79-1,66 (м, 4H), 1,55-1,40 (м, 1H); 459,2                                                                                                                                                          |
| 141 | C125 <sup>52</sup> |  | 2,82 минут <sup>26</sup> ; 449                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|     |                    |                                                                                     |                                                          |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 142 | C125 <sup>52</sup> |    | 2,47 минут <sup>53</sup> ; 409                           |
| 143 | C125 <sup>52</sup> |    | 2,86 минут <sup>26</sup> ; 423                           |
| 144 | C125 <sup>52</sup> |    | 2,80 минут <sup>26</sup> ; 411                           |
| 145 | C125 <sup>52</sup> |    | 2,44 минут <sup>53</sup> ; 409                           |
| 146 | C125 <sup>52</sup> |   | 2,26 минут <sup>53</sup> ; 432                           |
| 147 | Пример 97; C107    |  | Смесь 2 диастереомеров; 2,77 минут <sup>13</sup> , 399,3 |

|     |                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|----------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 148 | Пример 33 <sup>54,55</sup> ; C79       |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O), характеристические пики: δ 7,84 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,63 (ушир. дд, половина картины ABX сигнала, J=7,8, 7,6 Гц, 2H), 5,44-5,34 (м, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,70 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,65-3,22 (м, 5H), 2,98 (дд, J=7,6, 7,4 Гц, 4H), 2,76 (с, 3H), 1,95 (дд, J=13,7, 9,2 Гц, 1H), 1,91-1,81 (м, 4H), 1,74-1,62 (м, 7H), 1,54-1,33 (м, 6H); 547,3                               |
| 149 | Пример 33 <sup>56,57</sup> ; Пример 91 |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 7,83-7,78 (м, 2H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,65 (ушир. дд, J=7,8, 7,4 Гц, 2H), 5,47-5,37 (м, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,93-3,79 (м, 1H), 3,83 (ушир. дд, J=5,1, 4,9 Гц, 2H), 3,78-3,63 (м, 1H), 3,71 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,36-3,13 (м, 2H), 3,11-3,0 (м, 2H), 2,99 (дд, J=7,6, 7,4 Гц, 4H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,00-1,82 (м, 6H), 1,74-1,64 (м, 6H), 1,53-1,34 (м, 4H); 533,1                                                   |
| 150 | Пример 33 <sup>58,59</sup> ; C125      |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O), характеристические пики: δ 7,92-7,85 (м, 2H), 7,35 (ушир. дд, J=8,9, 8,8 Гц, 2H), 5,44-5,35 (м, 1H), 4,78-4,66 (м, 1H, предполагаемый; частично перекрывается пиком растворителя), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,87 (дд, J=10,0, 7,9 Гц, 1H), 3,68 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,67-3,60 (м, 2H), 2,98 (дд, J=7,7, 7,5 Гц, 4H), 2,77 (с, 3H), 1,97 (дд, J=13,5, 9,3 Гц, 1H), 1,91-1,79 (м, 5H), 1,73-1,63 (м, 5H), 1,55-1,33 (м, 7H); 565,3 |

35. Промежуточный трет-бутил (3R)-3-[(фенилсульфонил)пропан-2-ил]амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат синтезировали с помощью реакции Мицунобу между C48 и 2-пропанолом.

36. Перед конечным удалением защитных групп из промежуточного (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[(3-фторфенил)сульфонил]амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата удаляли защитные группы трет-бутоксидом калия и метилировали диметилсульфатом с получением (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[(3-фторфенил)сульфонил]-(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

37. Примеры 108 и 109 синтезировали в виде смеси и разделяли на составляющие продукт диастереомеры с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Phenomenex Lux Amylose-2, 5 мкм; Мобильная фаза: 87,5:12,5 диоксид углерода/2-пропанол). Пример 108 был диастереомером, который элюируют первым, и пример 109 был диастереомером, который элюируют вторым.

38. Примеры 110 и 111 синтезировали в виде смеси и разделяли на составляющие продукт диастереомеры с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Phenomenex Lux Amylose-2, 5 мкм; Мобильная фаза: 85:15 диоксид углерода/2-пропанол). Пример 110 был диастереомером, который элюируют первым, и пример 111 был диастереомером, который элюируют вторым.

39. В этом случае два диастереомера продукта не разделяли.

40. Перед конечным удалением защитных групп из промежуточного (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[(пиридин-3-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата удаляли защитные группы бис-(триметилсилил)амидом натрия и метилировали йодометаном, получая (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[метил(пиридин-3-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

41. В этом случае сульфонилирование C73 проводили с использованием пиридина в тетрагидрофуране, вместо водного бикарбоната натрия в дихлорметане.

42. Целевой трет-бутил 3-[метил(тетрагидро-2H-пиран-4-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат синтезировали с помощью активированной карбонатом калия реакции C99 с тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамидом. Полученный в результате трет-бутил 3-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат затем метилировали с использованием гидрида натрия и йодометана.

43. Перед конечным удалением защитных групп, промежуточный (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 3-[метил(тетрагидро-2H-пиран-4-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат разделяли на составляющие продукт диастереомеры с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Chiral Technologies Chiralcel OD, 5 мкм; Мобильная фаза А: диоксид углерода; Мобильная фаза В: 0,1% гидроксида аммония в 2-пропанол; гради-

ент: от 30 до 35% В). Диастереомер, который элюируют первым, обозначали как DIAST-1, а диастереомер, который элюируют вторым, обозначали как DIAST-2.

44. Реакцию C99 с [3-(трифторметокси)фенил]бороновой кислотой проводили, используя способ, описанный для синтеза смеси C100 и C101 из C99 в примере 95. Из продукта удаляли защитные группы хлоридом водорода в 1,4-диоксане и дихлорметане с получением целевого 3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декана, гидрохлоридной соли.

45. Реакцией трет-бутил 3-оксо-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата с 3-хлорфенилмагни бромидом получали трет-бутил 3-(3-хлорфенил)-3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат. Данное соединение подвергали действию триэтилсилана, диэтилового эфира трифтористого бора и трифторуксусной кислоты, с обеспечением частичной деоксигенации, с последующей гидрогенизацией в метаноле и уксусной кислоте, с получением 3-(3-хлорфенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декана.

46. В этом случае первой стадией было образование амида, вместо образования сульфонида. трет-Бутил 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат подвергали реакции с соответствующей карбоновой кислотой, используя 2-[2-оксо-1(2H)-пиридил]-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TPTU) и N,N-диизопропилэтиламин в N,N-диметилформамиде.

47. трет-Бутил 3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат депротонировали трет-бутоксидом калия и подвергали реакции с 2-хлорпиридином с получением целевого трет-бутил 3-(пиридин-2-илокси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

48. Смесь примеров 129 и 130 разделяли на составляющие продукт диастереомеры с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Luna C18, 5 мкм; Мобильная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 25 до 45% В). Диастереомером, который элюируют первым, был пример 129, и диастереомером, который элюируют вторым, был пример 130.

49. Реакцией трет-бутил 3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата с гидридом натрия и бензилбромидом получали трет-бутил 3-(бензилокси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, из которого удаляли защитные группы соляной кислотой, получая целевой 3-(бензилокси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан.

50. трет-Бутил 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат преобразовывали в (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, используя способ, описанный для синтеза C73 из трет-бутил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в примере 27. В этом случае катализатором на основе палладия, который применяли на конечной стадии, был тетраакис-(трифенилфосфин)палладий(0).

51. Реакцией (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (см. примечание 50) с 4-нитрофенил пирролидин-1-карбоксилата (см. E. Bridgeman and N.C.O. Tomkinson, Synlett. 2006, 243-246) в присутствии N,N-диизопропилэтиламина получали (2R)-1,1,1-трифтор-3-[(4-метоксибензил)окси]пропан-2-ил 2-(пирролидин-1-илкарбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, из которого удаляли защитные группы трифторуксусной кислотой с получением примера 133.

52. Соединение C125 подвергали реакции с соответствующей карбоновой кислотой, используя 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид и N,N-диизопропилэтиламин в 1,4-диоксане. Из полученного в результате продукта удаляли защитные группы трифторуксусной кислотой с получением примера.

53. Условия аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,05% гидроксида аммония в воде; Мобильная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В в течение 0,5 мин; от 5 до 100% В в течение 2,9 мин; 100% В в течение 0,8 мин; Скорость потока: 0,8 мл/мин.

54. В этом случае C79 синтезировали из C50 путем удаления защитных групп п-толуолсульфокислотой и преобразованием полученного амина в C79, используя способ, описанный для синтеза C84 из C85 в примере альтернативного синтеза 32.

55. В этом случае конечный продукт не осаждался из реакционной смеси. Поэтому реакционную смесь концентрировали в вакууме; остаток растворяли в горячем метаноле, фильтровали, концентрировали под пониженным давлением и кристаллизировали из метанола/трет-бутил метилового эфира с получением примера 148.

56. Водный раствор примера 91 подкисляли концентрированной соляной кислотой при 0°C. Через 30 мин при комнатной температуре, реакционную смесь экстрагировали три раза этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого (нейтрального) фосфата по примеру 91.

57. В этом случае конечное соединение не осаждалось из реакционной смеси. Поэтому реакционную смесь концентрировали в вакууме; остаток растворяли в горячем метаноле, охлаждали до 0°C и обрабатывали трет-бутил метилового эфиром. Фильтрованием получали пример 149.

58. Используя способ, описанный в примере 11, C125 преобразовывали в (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-

карбоксилат. Образование фосфата, используя способ, используемый для преобразования 15 в С79 в примере 30, затем получали целевой (2R)-1,1,1-трифтор-3-(фосфоноокси)пропан-2-ил (3R)-3-[[[4-фторфенил]сульфонил](метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

59. В этом случае, после того как реакционную смесь нагревали при 40°C, ее медленно обрабатывали трет-бутил метиловым эфиром (3 мл). После охлаждения суспензии до комнатной температуры и затем до 0°C ее фильтровали с получением примера 150.

Пример АА. MAGL и FAAH ферментные анализы.

При оценке ингибирования MAGL используют человеческую рекомбинантную моноацилглицерол-липазу и фторогенный субстрат 7-гидроксикумариниларахидонат (7-HCA, Biomol ST-502). 400 нл тестового соединения в концентрациях, которые уменьшаются (от 150 мкМ до 1,5 нМ), помещали в 384-луночный планшет (PerkinElmer, 6007279), используя Labchite Echo, после чего добавляли 10 мкл фермента MAGL в аналитическом буфере (50 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1% Triton X-100 и 25% глицерина). Равный объем 7-HCA в аналитическом буфере с 10% ДМСО добавляли немедленно (T=0 мин) или после 30-минутной инкубации (T=30 мин) для инициирования начала реакции. Конечная концентрация фермента MAGL составляла 88 пМ, а субстрата 7-HCA составляла 5 мкМ. После данных разведений конечная концентрация исследуемого соединения находилась в диапазоне от 3 мкМ до 0,03 нМ. Реакции давали возможность проходить в течение 60 мин, после чего планшет считывали при Ex/Em 340/465. Процентные ингибирования рассчитывали на основе контрольных лунок, не содержащих ни одного соединения (ингибирование 0%) и содержащих контрольное соединение (например, ингибитор MAGL, чья активность известна или ранее описана в литературе, как, например, ингибитор MAGL с ингибированием приблизительно 100%). Значения IC<sub>50</sub> были сгенерированы на основе подобранной модели с четырьмя параметрами, используя программное обеспечение ABASE от IDBS. См., например, Wang, Y. et al., "A Fluorescence-Based Assay for Monoacylglycerol Lipase Compatible with Inhibitor Screening", Assay and Drug Development Technologies, 2008, Vol. 6 (3), p. 387-393 (отчет об анализе измерения активности MAGL).

Для измерения инактивации MAGL проводили аналогичный протокол для анализа IC<sub>50</sub> ингибирования MAGL (T=0 мин) с данными, собранными каждую минуту для получения кривых ферментного процесса при уменьшении концентрации соединения. Из этих данных были рассчитаны величины K<sub>наблюд</sub> и соотношение k<sub>инакт</sub>/K<sub>1</sub> определяли из зависимости значений K<sub>наблюд</sub> относительно концентраций соединений.

При оценке ингибирования FAAH используют человеческий рекомбинант FAAH и флуоресцентный субстрат, Арахидоноил-АМС. 400 нл тестового соединения в концентрациях, которые уменьшаются, помещали в 384-луночный планшет (PerkinElmer, 6007279), используя Labchite Echo, после чего добавляли 10 мкл фермента FAAH (Cayman 10010183) в аналитическом буфере (50 мМ Tris, pH 9,0, 1 мМ EDTA). После 30-минутной инкубации при комнатной температуре 10 мкл Арахидоноил-АМСА добавляли в аналитический буфер с 16% ДМСО. Конечная концентрация фермента FAAH составляла 0,0125 единиц, и субстрат ААМСА использовали при K<sub>m</sub> 5 мкМ. После этих разведений конечная концентрация исследуемого соединения находилась в диапазоне от 3 мкМ до 0,03 нМ. Реакции давали возможность проходить в течение 60 мин, после чего планшет считывали на считывателе Molecular Devices FlexStation при Ex/Em 355/460. Процентные ингибирования рассчитывали на основе контрольных лунок, не содержащих ни одного соединения (ингибирование 0%) или содержащих контрольное соединение (например, ингибитор FAAH, чья активность известна или ранее описана в литературе, как, например, ингибитор FAAH с ингибированием приблизительно 100%). Значения IC<sub>50</sub> были сгенерированы на основе подобранной модели с четырьмя параметрами, используя программное обеспечение ABASE от IDBS.

Таблица АА-1

Биологические данные (MAGL IC<sub>50</sub>, FAАН IC<sub>50</sub> и MAGL K<sub>инакт</sub>/K<sub>i</sub>)  
для примеров 1-150

| №<br>Примера | Название соединения                                                                                                                          | MAGL<br>(T = 0<br>мин)<br>IC <sub>50</sub><br>(мкМ) <sup>a</sup> | MAGL (T<br>= 30 мин)<br>IC <sub>50</sub><br>(мкМ) <sup>a</sup> | FAАН (T<br>= 30 мин)<br>IC <sub>50</sub><br>(мкМ) <sup>a</sup> | MAGL<br>K <sub>инакт</sub> /K <sub>i</sub><br>(1/с на<br>М) <sup>a</sup> |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1α,5α,6α)-6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат    | 0,085                                                            | 0,014                                                          | н.о. <sup>b</sup>                                              | 7806                                                                     |
| 2            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат                                          | 0,056                                                            | 0,008                                                          | 1,14 <sup>d</sup>                                              | 6109                                                                     |
| 3            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1α,5α,6α)-6-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат              | 0,035                                                            | 0,003                                                          | 2,48                                                           | 20005                                                                    |
| 4            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат [из C25, DIAST-1] | 0,166 <sup>d</sup>                                               | 0,019 <sup>d</sup>                                             | н.о.                                                           | 5489                                                                     |
| 5            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат [из C26, DIAST-2] | 1,70 <sup>d</sup>                                                | 0,161 <sup>d</sup>                                             | н.о.                                                           | н.о.                                                                     |
| 6            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                          | 0,083 <sup>c</sup>                                               | 0,007 <sup>c</sup>                                             | >30,0 <sup>d</sup>                                             | 13406                                                                    |
| 7            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                  | 0,029 <sup>c</sup>                                               | 0,003 <sup>c</sup>                                             | >24,1                                                          | 29124                                                                    |
| 8            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3S)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                            | 0,057                                                            | 0,005                                                          | >30,0 <sup>d</sup>                                             | 6754                                                                     |
| 9            | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                            | 0,040                                                            | 0,004                                                          | >30,0 <sup>d</sup>                                             | 8588                                                                     |
| 10           | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(5-циклопропилпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат                                          | 0,077 <sup>c</sup>                                               | 0,007 <sup>c</sup>                                             | >30,0 <sup>d</sup>                                             | 5205                                                                     |
| 11           | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                          | 0,014                                                            | 0,001                                                          | >30,0 <sup>d</sup>                                             | 147964                                                                   |
| 12           | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                 | 0,188                                                            | 0,017                                                          | >30,0 <sup>d</sup>                                             | 1801                                                                     |
| 13           | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3aR,6aS)-5-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]гексагидропироло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат             | 0,368                                                            | 0,035                                                          | н.о.                                                           | н.о.                                                                     |
| 14           | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                              | 0,485                                                            | 0,045                                                          | н.о.                                                           | н.о.                                                                     |
| 15           | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                       | 0,017                                                            | 0,002                                                          | н.о.                                                           | 44421                                                                    |
| 16           | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-гидрокси-4-[[фенилсульфонил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат                                   | 1,84                                                             | 0,161                                                          | н.о.                                                           | н.о.                                                                     |
| 17           | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                             | 0,951                                                            | 0,110                                                          | н.о.                                                           | н.о.                                                                     |

|    |                                                                                                                                |                      |                    |                    |       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------|
| 18 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-этил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат     | 0,524                | 0,049              | н.о.               | н.о.  |
| 19 | 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат           | 0,095                | 0,008              | >30,0 <sup>d</sup> | 2397  |
| 20 | 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, ENT-1    | 0,061                | 0,006              | >30,0 <sup>d</sup> | 4611  |
| 21 | 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, ENT-2    | 0,599                | 0,053              | н.о.               | н.о.  |
| 22 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(морфолин-4-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат            | 2,638                | 0,192              | н.о.               | н.о.  |
| 23 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(4-фторбензил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат                           | >1,52                | 0,078              | н.о.               | н.о.  |
| 24 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-гидрокси-4-{[метил(фенилсульфонил)амино]метил}пиперидин-1-карбоксилат               | 1,90 <sup>d</sup>    | 0,195 <sup>d</sup> | н.о.               | н.о.  |
| 25 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилат                                               | 0,794 <sup>d</sup>   | 0,071 <sup>d</sup> | н.о.               | н.о.  |
| 26 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(изохинолин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат, соль трифторуксусной кислоты          | 0,031                | 0,002              | 7,73 <sup>d</sup>  | 16949 |
| 27 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(пиридин-2-иламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                       | 0,484                | 0,043              | н.о.               | н.о.  |
| 28 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-1-окса-3-тиа-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат 3,3-диоксид    | 0,696                | 0,085              | н.о.               | н.о.  |
| 29 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-3-гидрокси-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат | 0,109 <sup>e</sup>   | 0,024 <sup>e</sup> | н.о.               | 85270 |
| 30 | (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил}карбонил)окси]пропил фосфат,        | >3,00 <sup>d,e</sup> | 0,549 <sup>e</sup> | н.о.               | н.о.  |

|    |                                                                                                                                                                                                      |                     |                     |       |      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------|------|
|    | динатриевая соль                                                                                                                                                                                     |                     |                     |       |      |
| 31 | (2 <i>R</i> )-3,3,3-трифтор-2-[( <i>(3R)</i> -3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-ил}карбонил)окси]пропил фосфат динатриевая соль                                                                     | >3,00 <sup>d</sup>  | >3,00 <sup>d</sup>  | н.о.  | н.о. |
| 32 | (2 <i>R</i> )-3,3,3-трифтор-2-[( <i>(4-фторфенил)сульфонил</i> ]-1-окса-4,9-диазапиридо[5.5]ундеци-9-ил}карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевая соль                                                | >3,00 <sup>de</sup> | >3,00 <sup>de</sup> | н.о.  | н.о. |
| 33 | (2 <i>R</i> )-3,3,3-трифтор-2-[( <i>(4-фторфенил)сульфонил</i> ]-1-окса-4,9-диазапиридо[5.5]ундеци-9-ил}карбонил)окси]пропил фосфат, соль (бис)-L-лизина                                             | >3,00 <sup>de</sup> | >3,00 <sup>de</sup> | н.о.  | н.о. |
| 34 | (2 <i>R</i> )-3,3,3-трифтор-2-[( <i>(4-фторфенил)сульфонил</i> ]-1-окса-4,9-диазапиридо[5.5]ундеци-9-ил}карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевая соль                                                | н.о.                | н.о.                | н.о.  | н.о. |
| 35 | 1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат                                                                                                       | 0,339               | 0,032 <sup>d</sup>  | н.о.  | н.о. |
| 36 | рел-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-1,1,1,4,4,4-гексафтор-3-гидроксипропан-2-ил (1 <i>α</i> ,5 <i>α</i> ,6 <i>α</i> )-6-[1-(4-фторфенил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат | 0,132               | 0,012               | 13,2  | 3736 |
| 37 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1 <i>α</i> ,5 <i>α</i> ,6 <i>α</i> )-6-[1-(пиридин-2-илметил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат                   | 0,357 <sup>c</sup>  | 0,027               | н.о.  | 1616 |
| 38 | 1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат                                                                        | 1,47                | 0,077               | н.о.  | н.о. |
| 39 | 1,1,1,3,3-пентафтор-4-гидроксипропан-2-ил (1 <i>α</i> ,5 <i>α</i> ,6 <i>α</i> )-6-[1-(4-фторфенил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат                                 | 0,034               | 0,002               | 6,012 | 9893 |
| 40 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> )-5-[(4-фторфенил)сульфонил]гексагидропирроло[3,4- <i>c</i> ]пиррол-2(1 <i>H</i> )-карбоксилат                           | 0,494               | 0,050               | н.о.  | н.о. |
| 41 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(4-фторбензил)-2,9-диазапиридо[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                                                         | 1,58                | 0,166               | н.о.  | н.о. |



|    |                                                                                                                                    |                    |       |                    |       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
| 42 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                          | 0,304 <sup>c</sup> | 0,032 | н.о.               | 2591  |
| 43 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(4-фторфенил)этил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, формиатная соль  | 0,145              | 0,013 | >30,0 <sup>d</sup> | 3478  |
| 44 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(4-фторфенил)этил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, DIAST-1          | 0,179              | 0,017 | >30,0 <sup>d</sup> | 3701  |
| 45 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(4-фторфенил)этил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, DIAST-2          | 0,191              | 0,018 | >30,0 <sup>d</sup> | 3134  |
| 46 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторбензил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат | 0,560              | 0,046 | н.о.               | н.о.  |
| 47 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат                             | 0,174              | 0,017 | >30,0              | 5046  |
| 48 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3aR,6aS)-5-(4-циклопропилпиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат   | >3,00 <sup>d</sup> | 0,926 | н.о.               | н.о.  |
| 49 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат     | >3,00 <sup>d</sup> | 0,654 | н.о.               | н.о.  |
| 50 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторбензил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино]метил}пиперидин-1-карбоксилат            | 0,857              | 0,071 | н.о.               | н.о.  |
| 51 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фтор-3-метилфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат        | 0,043              | 0,004 | >30,0 <sup>d</sup> | 10340 |
| 52 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат            | 0,056              | 0,005 | >30,0 <sup>d</sup> | 7262  |
| 53 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат                              | 0,053              | 0,006 | >30,0              | 6900  |

|    |                                                                                                                                                                                    |                    |                    |                    |       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| 54 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{3-(пирролидин-1-ил)пропил}сульфонил}-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, соль трифторуксусной кислоты           | >3,00 <sup>d</sup> | >1,68              | н.о.               | н.о.  |
| 55 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{2-(пиридин-2-ил)этил}сульфонил}-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, соль трифторуксусной кислоты                | 0,447              | 0,043              | н.о.               | н.о.  |
| 56 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{3-(1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пропил}сульфонил}-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, соль трифторуксусной кислоты | 2,34               | 0,167              | н.о.               | н.о.  |
| 57 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{5-метилпиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат                                                                             | 0,126              | 0,010              | н.о.               | 5998  |
| 58 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{5-метил-4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)пиримидин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат                                      | 0,249              | 0,033              | н.о.               | н.о.  |
| 59 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{3-хлор-4-метилфенил}сульфонил}-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                               | 0,015              | 0,001              | н.о.               | 59048 |
| 60 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{3-хлор-4-фторфенил}сульфонил}-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                | 0,037              | 0,002              | н.о.               | 19870 |
| 61 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{3,5-диметилпиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат                                                                         | 0,053              | 0,005              | н.о.               | 7304  |
| 62 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{4-фторфенил}сульфонил}(метил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат                                                             | 0,067 <sup>d</sup> | 0,007 <sup>d</sup> | >30,0 <sup>d</sup> | 216   |
| 63 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат                                                             | 0,007              | 0,001              | 3,01               | 7347  |
| 64 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат                                                | 0,550              | 0,042              | н.о.               | н.о.  |
| 65 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат                                                | 0,359              | 0,030              | н.о.               | н.о.  |

|    |                                                                                                                                                                      |       |        |                    |        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|--------------------|--------|
| 66 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{3-(пропан-2-ил)фенил}сульфонил}-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                         | 0,003 | 0,0002 | 7,87 <sup>d</sup>  | 430364 |
| 67 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(бензилсульфамонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                       | 0,029 | 0,004  | н.о.               | 30591  |
| 68 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-этинилфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                | 0,056 | 0,006  | >30,0 <sup>d</sup> | 16586  |
| 69 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат | 0,104 | 0,011  | н.о.               | 4621   |
| 70 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, DIAST-1                                 | 0,655 | 0,069  | н.о.               | н.о.   |
| 71 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, DIAST-2                                 | 0,099 | 0,017  | н.о.               | 9358   |
| 72 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(4-фторбензил)-2-оксо-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                       | 0,220 | 0,028  | н.о.               | н.о.   |
| 73 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-фтор-4-метилфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                          | 0,005 | 0,001  | >30,0 <sup>d</sup> | 96515  |
| 74 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(пиридин-2-илметил)сульфамонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                           | 0,392 | 0,052  | н.о.               | н.о.   |
| 75 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат                                                              | 0,688 | 0,079  | н.о.               | н.о.   |
| 76 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(5-метилпиридин-2-ил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                     | 0,658 | 0,083  | н.о.               | н.о.   |
| 77 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-этилфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                  | 0,005 | 0,001  | 5,95 <sup>d</sup>  | 403739 |
| 78 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-{{4-(пропан-2-илокси)фенил}сульфонил}-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                     | 0,006 | 0,001  | 2,58 <sup>d</sup>  | 16865  |

|    |                                                                                                                                                                              |                    |                    |                    |                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 79 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-этинилфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                        | 0,007              | 0,001              | 10,0               | 26513              |
| 80 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(4-этинилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат                                                                        | 0,007              | 0,001              | 7,92 <sup>d</sup>  | 126124             |
| 81 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(4-этинилфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат                 | 0,008              | 0,001              | 7,54 <sup>d</sup>  | 45138              |
| 82 | (2S)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(4-этинилфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат                 | >2,75              | 0,598              | н.о.               | н.о.               |
| 83 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-хлорфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                          | 0,019 <sup>c</sup> | 0,002 <sup>c</sup> | >30,0 <sup>d</sup> | 21997 <sup>d</sup> |
| 84 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(2-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                                          | 0,026              | 0,002              | 19,2 <sup>d</sup>  | 49166              |
| 85 | метил (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил}карбонил)окси]пропил фосфат, амониевая соль                                         | >3,00 <sup>d</sup> | 0,818              | н.о.               | н.о.               |
| 86 | (2R)-3-[(диметоксифосфорил)окси]-1,1,1-трифторпропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                         | 0,097              | 0,008              | н.о.               | 132                |
| 87 | этил (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил}карбонил)окси]пропил фосфат, амониевая соль                                          | 0,198              | 0,015              | н.о.               | н.о.               |
| 88 | (2R)-3-[(диэтоксифосфорил)окси]-1,1,1-трифторпропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат                                          | >3,00 <sup>d</sup> | >3,00 <sup>d</sup> | н.о.               | н.о.               |
| 89 | (9R)-10,10,10-трифтор-6-гидрокси-2-метил-6-оксидо-5,7-диокса-2-аза-6 $\lambda^2$ -фосфадекан-9-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат | >3,00 <sup>d</sup> | >3,00 <sup>d</sup> | н.о.               | н.о.               |
| 90 | (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил}карбонил)окси]пропил 2-(триметиламоний)этил фосфат                                        | >3,00 <sup>d</sup> | >3,00 <sup>d</sup> | н.о.               | н.о.               |

|     |                                                                                                                                |                    |                    |                  |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------|
| 91  | (2R)-3,3,3-трифтор-2-([4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-9-ил]карбонил}окси)пропил фосфат, динатриевая соль   | н.о.               | н.о.               | н.о.             | н.о.   |
| 92  | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[этил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат          | 0,006              | 0,001              | >30 <sup>d</sup> | 215500 |
| 93  | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат | 0,318 <sup>c</sup> | 0,029 <sup>c</sup> | >30 <sup>d</sup> | 3282   |
| 94  | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3S)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат | 0,316 <sup>c</sup> | 0,027 <sup>c</sup> | >30 <sup>d</sup> | 3764   |
| 95  | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C101, ENT-2]                    | 0,016              | 0,001              | 8,72             | 131495 |
| 96  | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-фенил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C100, ENT-1]                    | 0,062              | 0,005              | 9,52             | 18560  |
| 97  | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(5-фторпиридин-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                      | 0,192              | 0,020              | >30 <sup>d</sup> | 1897   |
| 98  | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(2-фторбензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                              | 0,071 <sup>c</sup> | 0,007 <sup>c</sup> | >30 <sup>d</sup> | 4933   |
| 99  | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C112, DIAST-2]  | 0,107              | 0,011              | >30 <sup>d</sup> | 16883  |
| 100 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C111, DIAST-1]  | 0,086              | 0,010              | >28,7            | 5664   |
| 101 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1,1-диоксидо-1,2-бензотиазол-2(3H)-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат   | 0,180              | 0,021              | 6,54             | 2454   |
| 102 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат              | 0,215              | 0,026              | 18,3             | 1336   |

|     |                                                                                                                                        |       |       |                  |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------------|--------|
| 103 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C120, DIAST-2]              | 0,334 | 0,030 | >30 <sup>d</sup> | н.о.   |
| 104 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из C119, DIAST-1]              | 1,86  | 0,157 | н.о.             | н.о.   |
| 105 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(фенилсульфонил)-2,8-диазапиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                      | 0,022 | 0,002 | 9,76             | 59993  |
| 106 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-{{(циклопропилметил)сульфонил}(метил)амино}}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат | 0,238 | 0,020 | >30 <sup>d</sup> | 2856   |
| 107 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(фенилсульфонил)(пропан-2-ил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат         | 0,010 | 0,001 | >30 <sup>d</sup> | 127771 |
| 108 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{{(3-фторфенил)сульфонил}(метил)амино}}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAST-1  | 0,051 | 0,003 | 10,7             | 15960  |
| 109 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{{(3-фторфенил)сульфонил}(метил)амино}}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAST-2  | 0,021 | 0,002 | >30 <sup>d</sup> | 34918  |
| 110 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{{(4-фторфенил)сульфонил}(метил)амино}}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAST-1  | 0,070 | 0,006 | 7,09             | 8796   |
| 111 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{{(4-фторфенил)сульфонил}(метил)амино}}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAST-2  | 0,028 | 0,002 | >30 <sup>d</sup> | 33483  |
| 112 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(циклопентилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат              | 0,064 | 0,007 | >30 <sup>d</sup> | 14232  |
| 113 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[(циклобутилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат               | 0,139 | 0,010 | >25,5            | 6254   |
| 114 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[метил(пиридин-3-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат               | 0,163 | 0,015 | >30 <sup>d</sup> | 6263   |

|     |                                                                                                                                                                              |       |        |                  |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|------------------|--------|
| 115 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[метил(пиримидин-5-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                   | 0,341 | 0,027  | >30 <sup>d</sup> | 2917   |
| 116 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[метил(тетрагидро-2H-пиран-4-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из DIAST-2 в примечании 43, Таблица 6] | 0,986 | 0,084  | н.о.             | н.о.   |
| 117 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[метил(тетрагидро-2H-пиран-4-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [из DIAST-1 в примечании 43, Таблица 6] | 1,97  | 0,153  | н.о.             | н.о.   |
| 118 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                               | 0,002 | 0,0004 | >24,8            | 172844 |
| 119 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(3-хлорфенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                                           | 0,032 | 0,003  | 3,57             | 23176  |
| 120 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(6-фторпиридин-3-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                                    | 0,166 | 0,021  | >30 <sup>d</sup> | 1516   |
| 121 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(5-метоксипиридин-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                                 | 0,149 | 0,020  | 14,7             | 1207   |
| 122 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(пиридин-3-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, трифторацетатная соль                                                   | 0,385 | 0,032  | н.о.             | н.о.   |
| 123 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(6-метилпиридин-3-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, трифторацетатная соль                                            | 0,349 | 0,030  | 24,6             | н.о.   |
| 124 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(циклопентилкарбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                                      | 0,092 | 0,010  | >30 <sup>d</sup> | 6720   |
| 125 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(1,3-тиазол-2-илкарбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                                  | 0,065 | 0,007  | >30 <sup>d</sup> | 5464   |
| 126 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-бензонил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                                                   | 0,112 | 0,012  | >30 <sup>d</sup> | 3723   |
| 127 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-[(4,4-дифторциклогексил)карбонил]-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                          | 0,163 | 0,017  | >30 <sup>d</sup> | 2067   |

|     |                                                                                                                                                                       |                 |       |                  |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|------------------|-------|
| 128 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(пиридин-2-илкарбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                     | 0,423           | 0,050 | н.о.             | н.о.  |
| 129 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(пиридин-2-илокси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAST-1                                             | >3 <sup>d</sup> | 0,474 | н.о.             | н.о.  |
| 130 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(пиридин-2-илокси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAST-2                                             | 0,076           | 0,006 | 25,7             | 12483 |
| 131 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1,2-бензотиазин-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат             | 0,086           | 0,011 | 17,4             | 4241  |
| 132 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(бензилокси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                            | 0,130           | 0,012 | н.о.             | 8426  |
| 133 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(пирролидин-1-илкарбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                  | 0,174           | 0,020 | 4,75             | 3614  |
| 134 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(1,3-тиазол-2-илсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                 | 0,096           | 0,007 | >23,4            | 9930  |
| 135 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(пиридин-3-илсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                                    | 0,168           | 0,013 | >30 <sup>d</sup> | 4723  |
| 136 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3 <i>R</i> )-3-[метил(1,3-тиазол-2-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                    | 0,052           | 0,005 | >30 <sup>d</sup> | 15516 |
| 137 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3 <i>R</i> )-3-{метил[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                | 0,126           | 0,011 | >30 <sup>d</sup> | 7582  |
| 138 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3 <i>R</i> )-3-{метил[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)сульфонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат | 0,185           | 0,015 | 16,3             | 2154  |
| 139 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3 <i>R</i> )-3-{метил[(2-метилпропил)сульфонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                    | 0,153           | 0,015 | >30 <sup>d</sup> | 3058  |
| 140 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3 <i>R</i> )-3-{[(циклобутилметил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                | 0,094           | 0,009 | >30 <sup>d</sup> | 4595  |



|     |                                                                                                                                                  |                 |       |                  |      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|------------------|------|
| 141 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(3-фторбензоил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                          | 0,077           | 0,007 | >30 <sup>d</sup> | 3519 |
| 142 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклобутилкарбонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                     | 0,084           | 0,009 | >30 <sup>d</sup> | 3961 |
| 143 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклобутилацетил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                       | 0,096           | 0,010 | >30 <sup>d</sup> | 2585 |
| 144 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[метил(3-метилбутаноил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                          | 0,105           | 0,010 | >30 <sup>d</sup> | 2802 |
| 145 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилацетил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                      | 0,198           | 0,019 | >30 <sup>d</sup> | 1476 |
| 146 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[метил(пиридин-2-илкарбонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, формиатная соль    | 0,539           | 0,048 | н.о.             | н.о. |
| 147 | (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(3-цианофенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат                                              | 0,060           | 0,006 | >26,4            | 5973 |
| 148 | (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбонил]оксипропил фосфат, соль (бис)-L-лизина           | >3 <sup>d</sup> | >1,23 | н.о.             | н.о. |
| 149 | (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-фенилсульфонил)-1-окса-4,9-диазапиро[5.5]ундецен-9-ил]карбонил]оксипропил фосфат, соль (бис)-L-лизина                   | н.о.            | н.о.  | н.о.             | н.о. |
| 150 | (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбонил]оксипропил фосфат, соль (бис)-L-лизина | н.о.            | н.о.  | н.о.             | н.о. |

<sup>a</sup> Указанные значения IC<sub>50</sub> или значения k<sub>инакт</sub>/K<sub>1</sub> являются средним геометрическим значением из 2 до 4 определений, если не указано иное.

<sup>b</sup> н.о. = не определено.

<sup>c</sup> Указанное значение IC<sub>50</sub> или значения k<sub>инакт</sub>/K<sub>1</sub> являются средним геометрическим значением из ≥5 определений.

<sup>d</sup> Значение IC<sub>50</sub> или k<sub>инакт</sub>/K<sub>1</sub> полученное из одного определения.

<sup>e</sup> В этом случае был протестирован соответствующий фосфат, а не соль.

Пример ВВ. Данные пролекарств in vivo.

Крысы.

Исследуемые соединения (примеры 31 и 32) вводили внутривенно в группах из двух крыс. Характеристики экспериментальных крыс приведены в табл. ВВ-1.

Таблица ВВ-1

Характеристики экспериментальных крыс,  
используемых в исследовании

|                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| Виды                       | Крысы                      |
| Тип                        | Wistar Hann                |
| Количество и пол           | 2 самца                    |
| Приблизительный возраст    | 7-11 недель                |
| Приблизительная масса тела | 250-320 г в начале лечения |
| Источник                   | Charles River Labs         |

Образцы крови брали в различные моменты после введения и подвергали анализу для основного соединения (примеры 9 или 6) и пролекарства (примеры 31 или 32 соответственно) с помощью анализа ЖХ-МС-МС. Фармакокинетические параметры, полученные из аналитических данных плазмы, определяли с помощью Watson LIMS 7.2003 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Результаты приведены в табл. ВВ-2 - ВВ-5.

Таблица ВВ-2

Фармакокинетические параметры примера 31 у крыс Wistar Hann  
после IV введения при 1,48 мг/кг

| Параметр                  | Единицы     | Субъект Крыса 01 | Субъект Крыса 02 | Значение | Ст. отклон. |
|---------------------------|-------------|------------------|------------------|----------|-------------|
| Основная доза (Пример 31) | мг/кг       | 1,48             | 1,48             |          |             |
| AUC интервал              |             | (0-0,5 часов)    | (0-0,25 часов)   |          |             |
| AUC                       | нг*часов/мл | 43,1             | 42,9             | 43,0     |             |
| AUC экстрап               | нг*часов/мл | 43,6             | 43,6             | 43,6     |             |
| % AUC экстрап             | %           | 1,19             | 1,62             | 1,41     |             |
| Co                        | нг/мл       | 399              | 553              | 476      |             |
| CL                        | мл/мин/кг   | 566              | 566              | 566      |             |
| T1/2                      | часов       | 0,0805           | 0,0445           | 0,0625   |             |
| Vdss                      | л/кг        | 2,86             | 1,59             | 2,23     |             |
| Константа скорости        | 1/часов     | 8,61             | 15,6             | 12,1     |             |
| Точки регрессии           | часов       | 0,083, 0,25, 0,5 | 0,083, 0,25      |          |             |

Таблица ВВ-3

Фармакокинетические параметры примера 9 у крыс Wistar Hann  
после IV введения примера 31 при 1,48 мг/кг

| Параметр                  | Единицы     | Субъект Крыса 01 | Субъект Крыса 02 | Значение | Ст. отклон. |
|---------------------------|-------------|------------------|------------------|----------|-------------|
| Основная доза (Пример 31) | мг/кг       | 1,48             | 1,48             |          |             |
| Cmax                      | нг/мл       | 253              | 378              | 316      |             |
| Tmax                      | часов       | 0,083            | 0,083            | 0,083    |             |
| AUC                       | нг*часов/мл | 118              | 173              | 146      |             |
| AUC экстрап               | нг*часов/мл | 121              | 178              | 150      |             |
| % AUC экстрап             | %           | 2,08             | 2,83             | 2,46     |             |
| Константа скорости        | 1/часов     | 0,560            | 0,440            | 0,500    |             |
| T1/2                      | часов       | 1,24             | 1,57             | 1,41     |             |
| Точки регрессии           | часов       | 4, 7             | 1, 2, 4, 7       |          |             |

Таблица ВВ-4

Фармакокинетические параметры примера 32 у крыс  
после IV введения примера 32 (2 мг/кг активного агента)

| Параметр                  | Единицы     | Субъект Крыса 03 | Субъект Крыса 04 | Значение | Ст. отклон. |
|---------------------------|-------------|------------------|------------------|----------|-------------|
| Основная доза (Пример 32) | мг/кг       | 2                | 2                |          |             |
| AUC интервал              |             | (0-1 часов)      | (0-0,5 часов)    |          |             |
| AUC                       | нг*часов/мл | 185              | 133              | 159      |             |
| AUC экстрап               | нг*часов/мл | 185              | 134              | 160      |             |
| % AUC экстрап             | %           | 0,232            | 0,832            | 0,532    |             |
| Co                        | нг/мл       | 4480             | 3040             | 3760     |             |
| CL                        | мл/мин/кг   | 180              | 249              | 215      |             |
| T1/2                      | часов       | 0,147            | 0,0971           | 0,122    |             |
| Vdss                      | л/кг        | 0,515            | 0,679            | 0,597    |             |
| Константа скорости        | 1/часов     | 4,73             | 7,14             | 5,94     |             |
| Точки регрессии           | часов       | 0,5, 1           | 0,25, 0,5        |          |             |

Таблица ВВ-5

Фармакокинетические параметры примера 6 у крыс Wistar Hann  
после IV введения примера 32 при 2 мг/кг

| Параметр                  | Единицы     | Субъект Крыса 03 | Субъект Крыса 04 | Значение | Ст. отклон. |
|---------------------------|-------------|------------------|------------------|----------|-------------|
| Основная доза (Пример 32) | мг/кг       | 2                | 2                |          |             |
| Cmax                      | нг/мл       | 234              | 384              | 309      |             |
| Tmax                      | часов       | 0,083            | 0,033            | 0,058    |             |
| AUC                       | нг*часов/мл | 102              | 213              | 158      |             |
| AUC экстрап               | нг*часов/мл | 109              | 215              | 162      |             |
| % AUC экстрап             | %           | 6,04             | 0,880            | 3,46     |             |
| Константа скорости        | 1/часов     | 2,86             | 1,57             | 2,22     |             |
| T1/2                      | часов       | 0,242            | 0,442            | 0,342    |             |
| Точки регрессии           | часов       | 0,25, 0,5, 1     | 0,5, 1, 3        |          |             |

Собаки.

Исследуемые соединения (примеры 31 и 32) вводили внутривенно в группах из двух собак. Характеристики экспериментальных собак приведены в табл. ВВ-6.

Таблица ВВ-6  
Характеристики экспериментальных собак,  
используемых в исследовании

|                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| Виды                       | Собаки                     |
| Тип                        | Бигль                      |
| Количество и пол           | 2 самца                    |
| Приблизительный возраст    | 2-5 лет                    |
| Приблизительная масса тела | 9 – 13 кг в начале лечения |
| Источник                   | Marshall Farms             |

Образцы крови брали в разные моменты после введения и подвергали анализу для основного соединения (примеры 9 или 6) и его пролекарства (примеры 31 или 32 соответственно) с помощью анализа ЖХ-МС-МС. Фармакокинетические параметры, полученные из аналитических данных плазмы, определяли с помощью Watson LIMS 7,2,003 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Результаты приведены в табл. ВВ-7 - ВВ-10.

Таблица ВВ-7  
Фармакокинетические параметры примера 31 у собак бигль  
после IV введения при 0,7 мг/кг

| Параметр                     | Единицы     | Субъект<br>Собака 01 | Субъект<br>Собака 02 | Значение | Ст.<br>отклон. |
|------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------|----------------|
| Основная доза<br>(Пример 31) | мг/кг       | 0,7                  | 0,7                  |          |                |
| AUC интервал                 |             | (0-0,5 часов)        | (0-0,5 часов)        |          |                |
| AUC                          | нг*часов/мл | 108                  | 53,8                 | 80,9     |                |
| AUC экстрап                  | нг*часов/мл | 108                  | 53,9                 | 81,0     |                |
| % AUC экстрап                | %           | 0,181                | 0,103                | 0,142    |                |
| Co                           | нг/мл       | 1630                 | 821                  | 1230     |                |
| CL                           | мл/мин/кг   | 108                  | 216                  | 162      |                |
| T1/2                         | часов       | 0,0614               | 0,0620               | 0,0617   |                |
| Vdss                         | л/кг        | 0,235                | 0,465                | 0,350    |                |
| Константа<br>скорости        | 1/часов     | 11,3                 | 11,2                 | 11,3     |                |
| Точки регрессии              | часов       | 0,083, 0,25, 0,5     | 0,083, 0,25, 0,5     |          |                |

Таблица ВВ-8  
Фармакокинетические параметры примера 9 у собак бигль  
после IV введения примера 31 при 0,7 мг/кг

| Параметр                     | Единицы     | Субъект<br>Собака 01 | Субъект<br>Собака 02 | Значение | Ст.<br>отклон. |
|------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------|----------------|
| Основная доза<br>(Пример 31) | мг/кг       | 0,7                  | 0,7                  |          |                |
| Cmax                         | нг/мл       | 614                  | 789                  | 702      |                |
| Tmax                         | часов       | 0,25                 | 0,083                | 0,17     |                |
| AUC                          | нг*часов/мл | 1350                 | 1460                 | 1410     |                |
| AUC экстрап                  | нг*часов/мл | 1550                 | 1560                 | 1560     |                |
| % AUC экстрап                | %           | 12,6                 | 6,12                 | 9,36     |                |
| Константа<br>скорости        | 1/часов     | 0,0648               | 0,0863               | 0,0756   |                |
| T1/2                         | часов       | 10,7                 | 8,03                 | 9,37     |                |
| Точки регрессии              | часов       | 4, 7, 24             | 2, 4, 7, 24          |          |                |

Таблица ВВ-9

Фармакокинетические параметры примера 32 у собак бигль  
после IV введения при 1 мг/кг

| Параметр                     | Единицы     | Субъект<br>Собака 03 | Субъект<br>Собака 04 | Значение | Ст.<br>отклон. |
|------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------|----------------|
| Основная доза<br>(Пример 32) | мг/кг       | 1                    | 1                    |          |                |
| AUC интервал                 |             | (0-1 часов)          | (0-1 часов)          |          |                |
| AUC                          | нг*часов/мл | 146                  | 229                  | 188      |                |
| AUC экстрап                  | нг*часов/мл | 146                  | 229                  | 188      |                |
| % AUC экстрап                | %           | 0,0443               | 0,150                | 0,0972   |                |
| Co                           | нг/мл       | 1220                 | 2370                 | 1800     |                |
| CL                           | мл/мин/кг   | 114                  | 72,8                 | 93,4     |                |
| T1/2                         | часов       | 0,136                | 0,137                | 0,137    |                |
| Vdss                         | л/кг        | 0,751                | 0,357                | 0,554    |                |
| Константа<br>скорости        | 1/часов     | 5,08                 | 5,06                 | 5,07     |                |
| Точки регрессии              | часов       | 0,25, 0,5, 1         | 0,25, 0,5, 1         |          |                |

Таблица ВВ-10

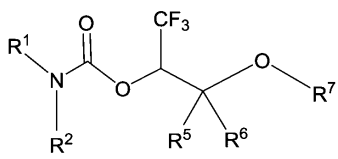
Фармакокинетические параметры примера 6 у собак бигль  
после IV введения примера 32 при 1 мг/кг

| Параметр                     | Единицы     | Субъект<br>Собака 03 | Субъект<br>Собака 04 | Значение | Ст.<br>отклон. |
|------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------|----------------|
| Основная доза<br>(Пример 32) | мг/кг       | 1                    | 1                    |          |                |
| Стах                         | нг/мл       | 514                  | 653                  | 584      |                |
| Tmax                         | часов       | 0,083                | 0,083                | 0,083    |                |
| AUC                          | нг*часов/мл | 591                  | 705                  | 648      |                |
| AUC экстрап                  | нг*часов/мл | 595                  | 710                  | 653      |                |
| % AUC экстрап                | %           | 0,630                | 0,733                | 0,682    |                |
| Константа<br>скорости        | 1/часов     | 0,169                | 0,129                | 0,149    |                |
| T1/2                         | часов       | 4,10                 | 5,36                 | 4,73     |                |
| Точки регрессии              | часов       | 4, 7, 24             | 7, 24                |          |                |

Различные модификации изобретения, кроме описанных в данном документе, будут очевидными для специалиста в данной области техники, исходя из вышеприведенного описания. Предполагается, что такие модификации также включены в пределы приложенной формулы изобретения. Каждая ссылка (включая все патенты, патентные заявки, журнальные статьи, книги и какие-либо другие публикации), процитированные в данном описании, включены путем ссылки в полном объеме.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

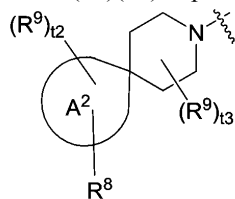
### 1. Соединение формулы I-a



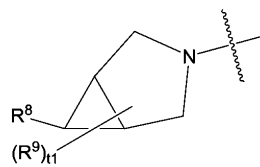
I-a

или его фармацевтически приемлемая соль,

в котором фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы a-26 или a-13:



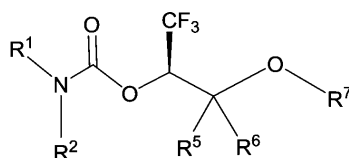
a-26



a-13

кольцо A<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N;

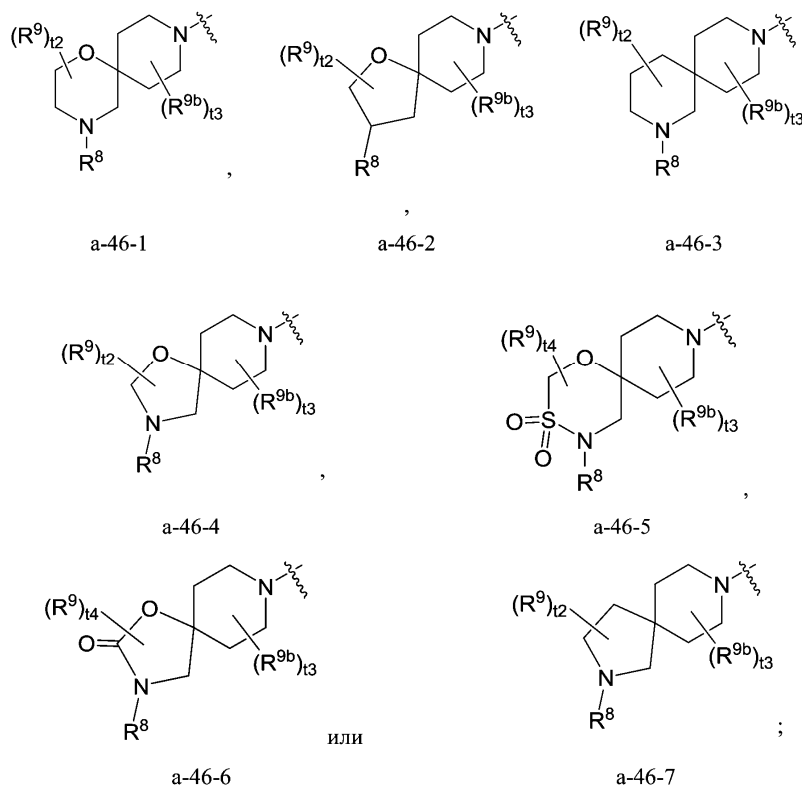
- t1 представляет собой 0, 1, 2 или 3;  
 t2 представляет собой 0, 1, 2 или 3;  
 t3 представляет собой 0, 1, 2 или 3;  
 каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой H;  
 R<sup>7</sup> представляет собой H или R<sup>10</sup>;  
 R<sup>8</sup> представляет собой -L<sup>1</sup>-R<sup>11</sup>, -L<sup>2</sup>-R<sup>12</sup>, -L<sup>3</sup>-R<sup>13</sup>, -L<sup>4</sup>-R<sup>14</sup>, -C(R<sup>15</sup>)(Cy<sup>1</sup>)(Cy<sup>2</sup>), -C(R<sup>15</sup>)(Cy<sup>1</sup>)[-NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-Cy<sup>2</sup>]  
 или -L<sup>5</sup>-N(-L<sup>6</sup>-Cy<sup>3</sup>)(-L<sup>7</sup>-Cy<sup>4</sup>);  
 каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой OH, оксо, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный от 1 до 5 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -N(C<sub>1-4</sub>алкила)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, C<sub>1-4</sub>алкокси, необязательно замещенный от 1 до 5 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -N(C<sub>1-4</sub>алкила)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, или C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 5 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -N(C<sub>1-4</sub>алкила)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси;  
 R<sup>10</sup> представляет собой -P(=O)(OR<sup>81</sup>)(OR<sup>82</sup>);  
 каждый из L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> и L<sup>4</sup> независимо отсутствует или представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>m</sub>-, -NR<sup>23</sup>-, -O-, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>n</sub>-, -C(=O)-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>n</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>23</sup>-, -C(=O)-NR<sup>23</sup>-, -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>f1</sub>-NR<sup>23</sup>-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>f2</sub>-, -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>f1</sub>-O-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>f2</sub>-, -C(=O)-NR<sup>23</sup>-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>p</sub>- или -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>23</sup>-(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>p</sub>-,  
 L<sup>5</sup> отсутствует или представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>p</sub>-,  
 L<sup>6</sup> отсутствует или представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>p</sub>-,  
 L<sup>7</sup> отсутствует или представляет собой -(CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)<sub>p</sub>- или -S(=O)<sub>2</sub>-,  
 R<sup>11</sup> представляет собой 5-10-членный гетероарил, представляющий собой моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, содержащую от 5 до 10 образующих кольцо атомов, включая от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S и N, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>31</sup>;  
 R<sup>12</sup> представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, представляющий собой моноциклическую или полициклическую, насыщенную или ненасыщенную неароматическую 4-14-членную кольцевую систему, содержащую один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>32</sup>;  
 R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>33</sup>;  
 R<sup>14</sup> представляет собой C<sub>3-14</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранным R<sup>34</sup>;  
 R<sup>15</sup> представляет собой H, OH, галоген, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкил или циклопропил;  
 каждый из R<sup>21</sup> и R<sup>22</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-3</sub>алкил;  
 R<sup>23</sup> представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил или циклопропил;  
 каждый из R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> и R<sup>34</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, -OR<sup>35</sup>, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил и C<sub>2-6</sub>алкинил, где каждый из C<sub>1-6</sub>алкила необязательно замещен одним или более независимо выбранным R<sup>36</sup>;  
 каждый R<sup>35</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами;  
 каждый R<sup>36</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген и -OH;  
 каждый из R<sup>81</sup> и R<sup>82</sup> независимо выбран из группы, включающей H и C<sub>1-6</sub>алкил, где каждый из C<sub>1-6</sub>алкила необязательно замещен одним или более заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;  
 каждый Cy<sup>1</sup>, Cy<sup>2</sup>, Cy<sup>3</sup> и Cy<sup>4</sup> независимо выбран из группы, включающей R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>;  
 каждый f1 и f2 независимо означает 0, 1 или 2 при условии, что сумма f1 и f2 составляет 1, 2 или 3;  
 m означает 1, 2 или 3;  
 n означает 1, 2 или 3;  
 p означает 1 или 2.
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой соединение формулы I-a1



I-a1.

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

фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы а-46-1, а-46-2, а-46-3, а-46-4, а-46-5, а-46-6 или а-46-7:



t<sub>2</sub> означает 0, 1, 2 или 3;

t<sub>3</sub> означает 0, 1 или 2;

t<sub>4</sub> означает 0 или 1;

каждый R<sup>9b</sup> независимо представляет собой F, Cl, метил или C<sub>1</sub>-фторалкил.

4. Соединение по какому-либо из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы а-46-1; R<sup>8</sup> представляет собой -L<sup>1</sup>-R<sup>11</sup> или -L<sup>3</sup>-R<sup>13</sup> и каждый из L<sup>1</sup> и L<sup>3</sup> представляет собой -C(=O)-или -S(=O)<sub>2</sub>-.

5. Соединение по какому-либо одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы а-46-2.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой -O-R<sup>11</sup> или -O-R<sup>13</sup>.

7. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент "-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)" представляет собой фрагмент формулы а-13.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой -L<sup>1</sup>-R<sup>11</sup> или -L<sup>3</sup>-R<sup>13</sup>.

9. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой -R<sup>11</sup> или -R<sup>13</sup>.

10. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой -R<sup>11</sup>.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, выбранное из группы, включающей:

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1α,5α,6α)-6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1α,5α,6α)-6-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3S)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат; (3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-3-(4-фторбензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-3-гидрокси-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил]-карбонил)окси]пропил дигидрогенфосфат;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-9-ил]-карбонил)окси]пропил дигидрогенфосфат;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-9-ил]-карбонил)окси]пропил дигидрогенфосфат;

1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]-пиперидин-1-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(4-фторбензил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-этинилфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-(4-фторбензил)-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]-декан-8-карбоксилат;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-9-ил)карбонил]окси]пропил дигидрогенфосфат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAST-1;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAST-2;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[бензоил(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-{[(циклопропилметил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]-декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 2-(циклопентилкарбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-{метил[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-{метил[(2-метилпропил)сульфонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[(циклопропилацетил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-{[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил]карбонил)окси]пропил дигидрогенфосфат;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил]-карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевую соль;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-9-ил]-карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевую соль;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-9-ил]-карбонил)окси]пропил фосфат, соль (бис)-L-лизина;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-[(3-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-9-ил]-карбонил)окси]пропил фосфат, динатриевую соль;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-9-ил)карбонил]окси]пропил фосфат, динатриевую соль;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил]-карбонил)окси]пропил фосфат, соль (бис)-L-лизина;

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-9-ил)карбонил]окси]пропил фосфат, соль (бис)-L-лизина и

(2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-{[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил]карбонил)окси]пропил фосфат, соль (бис)-L-лизина.

12. Соединение по п.1, представляющее собой (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, представляющее собой (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, представляющее собой (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, представляющее собой (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил (3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, представляющее собой (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAS-1; или (2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил 3-{[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат, DIAS-2, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, представляющее собой (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]карбонил]окси]пропил дигидрогенфосфат, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, представляющее собой (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил]карбонил]окси]пропил дигидрогенфосфат, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, представляющее собой (2R)-3,3,3-трифтор-2-[(3R)-3-[(4-фторфенил)сульфонил](метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]карбонил]окси]пропил дигидрогенфосфат, или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или расстройства, опосредованного моноацилглицерол-липазой (MAGL), содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из пп.1-19 и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Способ лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства у млекопитающего, в котором указанному млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из пп.1-19.

22. Способ по п.21, где расстройство представляет собой воспалительное заболевание.

23. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из пп.1-19 для получения лекарственного средства для лечения MAGL-опосредованного заболевания или расстройства.

24. Применение по п.23, где расстройство представляет собой воспалительное заболевание.

25. Способ ингибирования MAGL, включающий контактирование MAGL с соединением или его фармацевтически приемлемой солью по какому-либо одному из пп.1-19.

