

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091827** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2020.11.06**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.01.31**

**(51)** Int. Cl. *C07D 471/10* (2006.01)  
*C07D 487/10* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)  
*A61P 25/22* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 25/06* (2006.01)  
*A61P 25/18* (2006.01)  
*A61P 25/02* (2006.01)  
*A61K 31/397* (2006.01)  
*A61K 31/407* (2006.01)  
*A61K 31/438* (2006.01)  
*A61K 31/55* (2006.01)  
*A61K 31/4162* (2006.01)  
*A61K 31/4188* (2006.01)

---

**(54) СПИРОЛАКТАМНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

**(31)** 62/624,218; 62/718,107

**(32)** 2018.01.31; 2018.08.13

**(33)** US

**(86)** PCT/US2019/016098

**(87)** WO 2019/152678 2019.08.08

**(71)** Заявитель:  
**АПТИНИКС ИНК. (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Кхан М. Амин (US)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

**(57)** Раскрыты соединения, обладающие модулирующей активностью в отношении NMDA-рецепторов. Такие соединения могут быть применимы при лечении таких состояний, как депрессия и связанные с ней нарушения, а также других нарушений.

---

**A1**

**202091827**

**202091827**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564412EA/042

### СПИРОЛАКТАМНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается охрана и приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/718,107, поданной 13 августа 2018 года, и предварительной заявкой на патент США № 62/624,218, поданной 31 января 2018 года, содержание каждой из которых включено во всей ее полноте в настоящий документ посредством ссылки.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

N-метил-d-аспартатный рецептор («NMDA») представляет собой постсинаптический ионотропный рецептор, который среди прочего отвечает за возбуждающие аминокислоты глутамат и глицин и синтетическое соединение NMDA. NMDA-рецептор контролирует поток как двухвалентных, так и одновалентных ионов в постсинаптическую нервную клетку посредством рецептор-ассоциированного канала (Foster et al., Nature 1987, 329:395-396; Mayer et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260). В процессе развития NMDA-рецептор вовлечен в детализацию нервной архитектуры и конфигурацию синаптических связей, и может быть вовлечен в зависимые от опыта синаптические модификации. Кроме того, также считается, что NMDA-рецепторы вовлечены в долговременное потенцирование и нарушения центральной нервной системы.

NMDA-рецептор играет ключевую роль в синаптической пластичности, которая лежит в основе многих высших когнитивных функций, таких как запоминание, ретенция и обучение, а также определенных когнитивных путей и перцепции боли (Collingridge et al., The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Кроме того, определенные свойства NMDA-рецепторов наводят на мысль, что они могут быть вовлечены в обработку информации в головном мозге, что лежит в основе собственно сознания.

NMDA-рецептор привлекает особый интерес, поскольку по всей видимости он вовлечен в широкий спектр нарушений ЦНС. Например, в процессе ишемии головного мозга, вызванной инсультом или травматическим повреждением, из поврежденных нейронов или нейронов, находящихся в состоянии кислородного голодания, высвобождаются чрезмерные количества возбуждающей аминокислоты глутамата. Этот избыточный глутамат связывается с рецепторами NMDA, которые открывают их лиганд-управляемые ионные каналы; в свою очередь, приток кальция обеспечивает высокий уровень внутриклеточного кальция, который активирует биохимический каскад, приводящий к разрушению белка и клеточной гибели. Также считается, что этот феномен, известный как эксайтотоксичность, ответственен за неврологическое повреждение, ассоциированное с другими нарушениями, начиная от гипогликемии и остановки сердца до эпилепсии. Кроме того, существуют предварительные отчеты, указывающие на

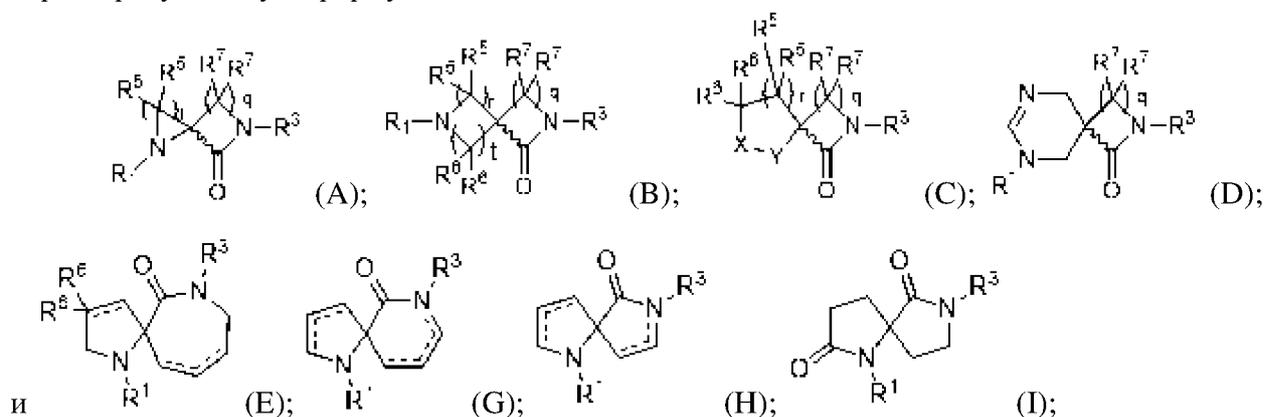
аналогичное вовлечение в хроническую нейродегенерацию при болезни Хантингтона, болезни Паркинсона и связанных с болезнью Паркинсона состояниях, таких как дискинезия и дискинезия, индуцированная L-дофа, и болезнь Альцгеймера. Было показано, что активация NMDA-рецептора ответственна за пост-инсультные судороги, и было показано, что в определенных моделях эпилепсии активация NMDA-рецептора необходима для генерации эпилептических приступов. Также было обнаружено вовлечение NMDA-рецептора в психоневрологический патологический процесс, поскольку блокировка  $\text{Ca}^{++}$ -канала NMDA-рецептора используемым у животных анестетиком PCP (фенциклидина) продуцирует психотическое состояние у людей, аналогичное шизофрении (обзор в Johnson, K. and Jones, S., 1990). Кроме того, NMDA-рецепторы также вовлечены в определенные типы пространственного обучения.

Считается, что NMDA-рецептор состоит из нескольких белковых цепей, погруженных в постсинаптическую мембрану. Первые два типа субъединиц, обнаруженные на настоящий момент, формируют большую внеклеточную область, которая предположительно содержит большую часть аллостерических сайтов связывания, несколько трансмембранных областей, образующих петли и складки для формирования поры или канала, который проницаем для  $\text{Ca}^{++}$ , и карбоксил-содержащую концевую область. Открытие и закрытие канала регулируется посредством связывания различных лигандов с доменами (аллостерическими сайтами) белка, располагающимися на внеклеточной поверхности. Считается, что связывание с лигандами влияет на конформационные изменения во всей структуре белка, что в конечном итоге отражается на открытии, частичном открытии, частичном закрытии или закрытии канала.

В данной области техники продолжает существовать потребность в новых и более специфических и/или мощных соединениях, которые способны модулировать NMDA-рецепторы и обеспечивать фармацевтические преимущества. Кроме того, в области медицины продолжает существовать потребность в перорально доставляемых формах таких соединений.

### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие включает в себя соединения, которые могут являться модуляторами NMDA. Более конкретно, настоящее раскрытие относится к соединению, характеризующемуся формулой:



или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомеру, где:

$R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C(O)-C_1-C_6$ алкила,  $-C(O)-O-C_1-C_6$ алкила и  $-S(O)_w-C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

w равен 0, 1 или 2;

$R^5$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

$R^6$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ; или

$R^5$  и  $R^6$ , или два фрагмента  $R^5$ , в случае присутствия на двух смежных атомах углерода, формируют вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, 3-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $-C_1-C_3$ алкила,  $-C_1-C_3$ алкокси,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-NR^aR^b$ ;

$R^7$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила, фенила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила, фенила,  $-C(O)-R^{31}$  и  $-C(O)-O-R^{32}$ , где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{31}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и каждый из  $C_3-C_6$ циклоалкила и фенила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{32}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ; и

$R^a$  и  $R^b$  независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H,  $-C(O)-O-CH_2$ -фенила и  $-C_1-C_3$ алкила; или  $R^a$  и  $R^b$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6 членное гетероциклическое кольцо, где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^S$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ , гидроксила,  $-SH$ , фенила,  $-O-CH_2$ -фенила и галогена, где каждый фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-C_1-C_3$ алкокси и галогена;

$R^T$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_1-C_3$ алкила,  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена; и где

для Формулы А:

t равен 1, и q равен 1, 2, 3, 4 или 5; или

t равен 2, 4 или 5, и q равен 2, 3, 4 или 5; или

t равен 3, и q равен 3, 4 или 5;

для Формулы В:

t равен 1, r равен 1, и q равен 1, 2, 3, 4 или 5; или

t равен 1, r равен 2, и q равен 1, 3, 4 или 5, или

t равен 1, r равен 3, q равен 3, 4 или 5, или

t равен 1, r равен 4, q равен 2, 3, 4 или 5; или

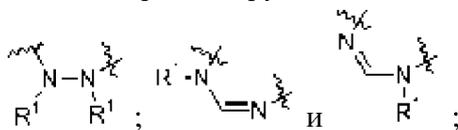
t равен 2, r равен 3 или 4, q равен 2, 3, 4 или 5;

для Формулы С:

r равен 0, 1 или 2;

q равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

$-X-Y-$  выбран из группы, состоящей из:



для Формулы D:

q равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

для Формулы E:

$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

если в 5-членном кольце присутствует одна двойная связь, то присутствует только один  $R^6$ ;

одна двойная связь в 7-членном кольце присутствует между  $\alpha$  и  $\beta$  кольцевыми атомами углерода или  $\beta$  и  $\gamma$  кольцевыми атомами углерода относительно точки спиро-соединения;

для Формулы G:

$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

в 5-членном кольце присутствует одна двойная связь;

в 6-членном кольце присутствует одна двойная связь;

если двойная связь в 6-членном кольце представляет собой  $C=N$  связь, то  $R^3$  отсутствует;

для Формулы H:

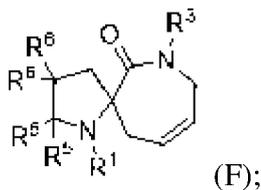
$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

в кольце без карбонильной группы присутствует одна двойная связь;

в кольце с карбонильной группой присутствует одна двойная связь; и

если двойная связь в кольце с карбонильной группой представляет собой C=N связь, то R<sup>3</sup> отсутствует.

В настоящем документе также предложено соединение, характеризующее формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль и/или стереоизомер, где

R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, -S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>S</sup>;

w равен 0, 1 или 2;

R<sup>5</sup> независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и галогена, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>S</sup>;

R<sup>6</sup> независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и галогена, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>S</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил-фенила, -C(O)-R<sup>31</sup> и -C(O)-O-R<sup>32</sup>, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>S</sup>, и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>T</sup>;

R<sup>31</sup> выбран из группы, состоящей из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и фенила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>S</sup>, и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>T</sup>;

R<sup>32</sup> выбран из группы, состоящей из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и фенила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>S</sup>, и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>T</sup>; и

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H, фенила и -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила; или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6 членное гетероциклическое кольцо, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно

замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена;

$R^S$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ , гидроксила,  $-C(O)-O-R^a$ , фенила и галогена, где каждый фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-C_1-C_3$ алкокси и галогена; и

$R^T$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена.

В настоящем документе также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый наполнитель. Такие композиции могут подходить для перорального, парентерального, местного, интравагинального, интравенечного, сублингвального, окулярного, трансдермального или назального введения пациенту.

Согласно одному аспекту, предложен способ лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из аутизма, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), шизофрении, психотического нарушения, психотического симптома, социального отчуждения, обсессивно-компульсивного нарушения, фобии, пост-травматического стрессового нарушения или синдрома, нарушения поведения, нарушения импульсного контроля, субстанциональной зависимости, нарушения сна, когнитивного нарушения, такого как нарушение памяти или нарушение обучаемости, недержания мочи, множественной системной атрофии, прогрессирующего супрануклеарного пареза, атаксии Фридрейха, синдрома Дауна, синдрома ломкой X-хромосомы, туберозного склероза, оливио-пункто-церебеллярной атрофии, синдрома Ретта, церебрального пареза, индуцированного лекарствами неврита оптического нерва, ишемической ретинопатии, диабетической ретинопатии, глаукомы, деменции, деменции при СПИД, болезни Альцгеймера, хореи Хантингтона, спастичности, миоклонуса, мышечного спазма, синдрома Туретта, эпилепсии, церебральной ишемии, инсульта, опухоли головного мозга, травматического повреждения головного мозга, остановки сердца, миелопатии, повреждения спинного мозга, периферической нейропатии, фибромиалгии, острой нейропатической боли и хронической нейропатической боли, у нуждающегося в этом пациента. Такие способы могут включать в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или N-оксида, или фармацевтической композиции, содержащей раскрытое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или N-оксид.

Согласно различным вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение депрессии. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение шизофрении. Согласно определенным вариантам осуществления, способ согласно

настоящему раскрытию включает в себя лечение болезни Альцгеймера. Согласно различным вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение синдрома дефицита внимания. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение тревожности. Согласно определенным вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение мигрени. Согласно различным вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение нейропатической боли. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение травматического повреждения головного мозга. Согласно определенным вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение нарушения нейроонтогенеза, связанного с синаптической дисфункцией. Согласно различным вариантам осуществления, способ согласно настоящему раскрытию включает в себя лечение нарушения когнитивных функций. Такие способы могут включать в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или N-оксида, или фармацевтической композиции, содержащей раскрытое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или N-оксид.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

В общем смысле, настоящее раскрытие относится к соединениям, которые способны модулировать NMDA-рецепторы, например, к антагонистам, агонистам или частичным агонистам NMDA-рецепторов, и к композициям и/или способам применения раскрытых соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения связываются с NMDA-рецепторами, экспрессирующими определенные подтипы NR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения связываются с одним подтипом NR2, но не с другим. Следует понимать, что раскрытые соединения могут модулировать другие белковые мишени и/или специфический подтип NMDA-рецептора.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенному неразветвленному или разветвленному углеводороду, такому как неразветвленная или разветвленная группа из 1-6, 1-4 или 1-3 атомов углерода, называемая в настоящем документе C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилом и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилом, соответственно. Например, «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильной группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор-*бутил, *трет-*бутил, изопентил и неопентил. Согласно другому примеру, «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-4 атомов углерода. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильной группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, *втор-*бутил и *трет-*бутил. Иллюстративные алкильные группы включают в себя без ограничения метил, этил,

пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, неопентил и гексил.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к алкильной группе, присоединенной к атому кислорода (алкил-О-). Алкоксигруппы могут содержать 1-3, 1-4, 1-6 или 2-6 атомов углерода и называются в настоящем документе С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси и С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, соответственно. Иллюстративные алкоксигруппы включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропилокси, изопропокси и *трет*-бутокси.

Используемый в настоящем документе термин «карбонил» относится к радикалу -C(O)- или C=O.

Используемое в настоящем документе выражение «карбоксильное кольцо» относится к углеводородной кольцевой системе, в которой все кольцевые атомы представляют собой атом углерода. Иллюстративные карбоциклические кольца включают в себя циклоалкилы и фенил.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к моноциклической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной кольцевой (карбоциклической) системе, например, в которой каждое кольцо либо является полностью насыщенным, либо содержит один или несколько элементов ненасыщенности, но ни одно кольцо не является ароматическим. Циклоалкил может содержать 3-6 или 4-6 атомов углерода в своей кольцевой системе, называемой в настоящем документе С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом или С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом, соответственно. Иллюстративные циклоалкильные группы включают в себя без ограничения циклогексил, циклогексенил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил и циклопропил.

Используемые в настоящем документе термины «галоген-» и «галоген» относятся к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br), и/или йоду (I).

Используемый в настоящем документе термин «гетероатом» относится к атому любого элемента, отличного от атома углерода и водорода, и включает в себя, например, азот (N), кислород (O), кремний (Si), серу (S), фосфор (P) и селен (Se).

Используемые в настоящем документе термины «гидрокси» и «гидроксил» относятся к радикалу -ОН.

Используемый в настоящем документе термин «оксо» относится к радикалу =O (связанный двойной связью кислород).

Используемый в настоящем документе термин «аминокислота» включает в себя любую из следующих альфа-аминокислот: изолейцин, аланин, лейцин, аспарагин, лизин, аспарат, метионин, цистеин, фенилаланин, глутамат, треонин, глутамин, триптофан, глицин, валин, пролин, аргинин, серин, гистидин и тирозин. Аминокислота может также включать в себя другие известные из уровня техники аминокислоты, такие как бета-

аминокислоты.

Используемый в настоящем документе термин «соединение» относится к собственно к соединению и к его фармацевтически приемлемым солям, гидратам и N-оксидам, включая их различные стереоизомеры и меченые изотопами формы, если иное не следует из контекста описания или прямо не ограничено одной конкретной формой соединения, т.е., собственно соединением, конкретным стереоизомером и/или меченым изотопом соединением или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или N-оксидом. Следует понимать, что соединение может относиться к фармацевтически приемлемой соли, гидрату или N-оксиду стереоизомера соединения и/или меченого изотопом соединения.

Используемый в настоящем документе термин «фрагмент» относится к части соединения или молекулы.

Соединения согласно настоящему раскрытию могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей, а потому могут существовать в виде стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, и энантиомеры или диастереоизомеры. При использовании в настоящем документе термин «стереоизомеры» состоит из всех геометрических изомеров, энантиомеров и/или диастереоизомеров соединения. Например, если в соединении представлен(ы) конкретный(ые) хиральный(ые) центр(ы), то соединение, изображенное без указанной хиральности для данного и других хиральных центров соединения, подпадают под объем настоящего раскрытия, т.е., соединение изображают в двух измерениях с «плоскими» или «неразветвленными» связями, а не в трех измерениях, например, со сплошными или пунктирными клиновидными связями. Стереоспецифичные соединения могут обозначаться символами «R» или «S» в зависимости от конфигурации заместителей по стереогенному атому углерода. Настоящее раскрытие охватывает все различные стереоизомеры указанных соединений и их смеси. Смеси энантиомеров и диастереоизомеров могут быть обозначены в соответствии с номенклатурой как «(±)», но специалист в данной области техники должен понимать, что структура может означать хиральный центр в неясном виде. Подразумевается, что если не указано иное, то графические отображения химических структур, например, родовых химических структур, охватывают все стереоизомерные формы указанных соединений.

Отдельные энантиомеры и диастереоизомеры соединений согласно настоящему раскрытию могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных вещества, которые содержат асимметрические или стереогенные центры, или путем получения рацемических смесей с последующим проведением расщепления методами, хорошо известными среднему специалисту в данной области техники. Примерами таких способов расщепления служат (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному элюенту, получение полученной смеси диастереоизомеров путем перекристаллизации или хроматографии и освобождение оптического чистого продукта от вспомогательного элемента, (2) формирование соли с использованием оптически

активного расщепляющего агента, (3) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на колонках для хиральной жидкостной хроматографии или (4) кинетическое расщепление с использованием стереоселективных химических или ферментных реагентов. Рацемические смеси также могут быть расщеплены на составляющие их энантиомеры хорошо известными способами, такими как газовая хроматография с хиральной фазой или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоселективные способы синтеза, химическая или ферментативная реакции, в которых единственный реагент формирует неравную смесь стереоизомеров в процессе образования нового стереоцентра или в процессе трансформации существующего стереоцентра, хорошо известны в данной области техники. Стереоселективные способы синтеза охватывают и энантиоселективные и диастереоселективные трансформации (см., например, Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009).

Геометрические изомеры, являющиеся результатом перегруппировки заместителей вокруг двойной углерод-углеродной связи или перегруппировки заместителей вокруг циклоалкила или гетероциклоалкила, также могут существовать в качестве соединений согласно настоящему раскрытию. Используемый в настоящем документе символ  $\overline{\text{---}}$  означает связь, которая может представлять собой одинарную, двойную или тройную связь. Заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи указываются как находящиеся в «Z» или «E» конфигурации, где термины «Z» и «E» используют в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, то структуры с указанными двойными связями охватывают и «E», и «Z» изомеры.

В качестве альтернативы, заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи могут обозначаться как «*цис*» или «*транс*», где «*цис*» представляет собой заместители на той же стороне относительно двойной связи, и «*транс*» представляет собой заместители на разных сторонах относительно двойной связи. Перегруппировка заместителей вокруг карбоциклического кольца также может обозначаться как «*цис*» или «*транс*». Термин «*цис*» представляет собой заместители на той же стороне относительно плоскости кольца, и термин «*транс*» представляет собой заместители на разных сторонах относительно плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены и на той же, и на другой сторонах относительно плоскости кольца, обозначаются как «*цис/транс*».

Раскрытие также охватывает меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся атомной массой или атомным числом, отличными от атомной массы или атомного числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединений, описанных в настоящем документе, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$  («D»),  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,

$^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Например, в описанном в настоящем документе соединении один или несколько атомов Н могут быть заменены дейтерием.

Определенные меченые изотопами соединения (например, меченые  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$  соединения) могут быть применимы в методах исследования распределения в тканях соединения и/или субстрата. Меченые тритием (т.е.,  $^3\text{H}$ ) и углеродом-14 (т.е.,  $^{14}\text{C}$ ) соединения могут быть особенно предпочтительны по причине простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, таким как дейтерий (т.е.,  $^2\text{H}$ ), может наделять определенными терапевтическими преимуществами, являющимися результатом большей метаболической стабильности (например, увеличенного времени полужизни *in vivo* или сниженных требований к дозировке), а потому могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Меченые изотопами соединения, как правило, могут быть получены в соответствии со следующими методиками, аналогичными описанным в настоящем документе, например, в разделе «Примеры», путем замены немеченого реагента меченым изотопами реагентом.

Используемые в настоящем документе выражения «фармацевтически приемлемый» и «фармакологически приемлемый» относятся к соединениям, молекулам, композициям, веществам и/или лекарственным формам, которые не вызывают побочной, аллергической или другой нежелательной реакции при введении животному или человеку в соответствующих случаях.

Используемые в настоящем документе выражения «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый наполнитель» относятся ко всем без исключения растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим средствам или средствам, задерживающим всасывание, и т. п., которые подходят для фармацевтического введения. Фармацевтически приемлемые носители могут включать в себя фосфатный буферный солевой раствор, воду, эмульсии (например, эмульсии типа «масло-в-воде» или «вода-в-масле») и различные типы увлажнителей. Композиции также могут включать в себя стабилизаторы и консерванты.

Используемое в настоящем документе выражение «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно раскрытое в настоящем документе соединение, включенное в состав лекарственной формы вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Фармацевтические композиции также могут содержать другие активные соединения, обеспечивающие вспомогательные, дополнительные или усиливающие терапевтические функции.

Используемые в настоящем документе термины «индивидуум», «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и включают в себя любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей. Соединения, описанные в настоящем раскрытии, могут быть введены млекопитающим, таким как люди, но также могут быть введены другим млекопитающим, таким как животные, нуждающиеся в ветеринарном лечении, например,

домашним животным (например, собаки, кошки и т. п.), сельскохозяйственным животным (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и т. п.) и лабораторным животным (например, крысы, мыши, морские свинки и т. п.). Млекопитающие, подвергающиеся лечению способами, описанными в настоящем раскрытии, предпочтительно представляют собой млекопитающих, для которых желательна терапия, например, боли или депрессии.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» включает в себя любой эффект, например, ослабление, снижение, модулирование, облегчение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, нарушения и т. п., включая один или несколько из симптомов. Лечение может представлять собой излечение, улучшение или по меньшей мере частичное облегчение нарушения.

Если не указано особо, то термин «нарушение» относится к терминам «заболевание», «состояние» или «болезнь» и используется с ними взаимозаменяемо.

Используемый в настоящем документе термин «модулирование» означает и включает в себя антагонизм (например, ингибирование), агонизм, частичный антагонизм и/или частичный агонизм.

Используемое в настоящем документе выражение «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения (например, раскрытого соединения), которое будет вызывать со стороны ткани, системы, животного или человека биологический или медицинский ответ, который будет очевиден для исследователя, ветеринара, врача или другого клинициста. Соединения, описанные в настоящем раскрытии, могут вводиться в терапевтически эффективных количествах для лечения заболевания. Терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта, такое как количество, которое приводит к ослаблению симптома заболевания, такого как депрессия.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли любой кислотной или основной группы, которая может присутствовать в соединении согласно настоящему раскрытию, причем соль совместима с фармацевтическим введением. Как известно специалистам в данной области техники, «соли» соединений согласно настоящему раскрытию могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований.

Примеры солей включают в себя без ограничения: ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеcanoат и т. п. Другие примеры солей включают в себя анионы соединений согласно настоящему раскрытию, составленные с подходящим катионом, таким как  $\text{Na}^+$ ,

$\text{NH}_4^+$  и  $\text{NW}_4^+$  (где W может представлять собой  $\text{C}_{1-4}$ алкильную группу), и т. п. Для терапевтического применения, соли соединений согласно настоящему раскрытию могут быть фармацевтически приемлемыми. Тем не менее, соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут находить применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

Соединения, включенные в настоящие композиции, которые являются основными по природе, способны образовывать широкий ряд солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые формируют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включающие в себя без ограничения малатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, кислые фосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкаронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, *para*-толуолсульфонатные и памоатные (то есть 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)) соли.

Соединения, включенные в настоящие композиции, которые являются кислотными по природе, способны формировать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают в себя соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

Соединения, включенные в настоящие композиции, которые содержат фрагмент с основными или кислотными свойствами, могут также формировать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения согласно настоящему раскрытию могут содержать как кислотные, так и основные группы, например, одну аминогруппу и одну карбоксикислотную группу. В этом случае, соединение может существовать в виде кислотно-аддитивной соли, цвиттер-иона или основной соли.

Раскрытые в настоящем документе соединения могут существовать **в сольватированной форме, а также в несольватированной форме с фармацевтически приемлемыми растворителями**, такими как вода, этанол, и т. п., и предполагается, что раскрытие охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, имеют то же значение, что и обычно понимаемое средним специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

По тексту описания, в том случае, если композиции и наборы описывают, как имеющие, включающие в себя или содержащие конкретные компоненты, или в том случае, если процессы и способы описаны как имеющие, включающие в себя или содержащие конкретные стадии, то предполагается, что также существуют композиции и

наборы согласно настоящему изобретению, которые по существу состоят или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют процессы и способы согласно настоящему изобретению, которые по существу состоят или состоят из перечисленных технологических стадий.

В настоящей заявке в том случае, если указано, что элемент или компонент включен в список перечисленных элементов или компонентов и/или выбран из него, то следует понимать, что элемент или компонент может представлять собой любой из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более из перечисленных элементов или компонентов.

Кроме того, следует понимать, что элементы и/или характерные признаки описанных в настоящем документе композиций или способов могут быть объединены целым рядом способов без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, будучи выраженными настоящим документом в прямой или косвенной форме. Например, если приводится ссылка на конкретное соединение, то это соединение может быть использовано в различных вариантах осуществления композиций согласно настоящему изобретению и/или в способах согласно настоящему изобретению, если из контекста не следует иное. Другими словами, в настоящей заявке, варианты осуществления описаны и изображены так, что это позволяет ясно и точно описать и проиллюстрировать настоящую заявку, но при этом предполагается и должно приниматься во внимание, что варианты осуществления могут быть разными способами объединены или разделены без отклонения от идеи и предмета настоящего изобретения. Например, следует понимать, что характерные признаки, описанные и изображенные в настоящем документе, могут быть применимы ко всем аспектам изобретения, описанным и изображенным в настоящем документе.

Используемая в настоящем изобретении форма единственного числа относится к одному или нескольким (т.е., по меньшей мере, к одному) из грамматических объектов определенного пункта, если это не противоречит контексту. Для примера, «элемент» обозначает один элемент или несколько элементов.

Если не указано иное, то используемый в изобретении термин «и/или» означает либо «и», либо «или».

Следует понимать, что выражение «по меньшей мере один из» включает в себя каждый в отдельности из объектов, перечисленных после этого выражения, и различные комбинации из двух или более из указанных объектов, если из контекста и применения не следует иное. Следует понимать, что выражение «и/или» в отношении трех или более из перечисленных объектов имеет то же значение, если из контекста не следует иное.

Если специально не заявлено иное или если из контекста не следует иное, то использование термина «включать в себя», «включает в себя», «включающий в себя», «иметь», «имеет», «имеющий», «содержать», «содержит» или «содержащий», в том числе их грамматические эквиваленты, как правило следует понимать как открытое и не

ограничивающее, например, не исключают дополнительные не перечисленные элементы или стадии.

Если специально не указано иное, то в том случае, если термин «приблизительно» находится перед численным значением, то настоящее изобретение также включает в себя само указанное численное значение. Если иное не указано или не следует из контекста, то используемый в настоящем документе термин «приблизительно» означает отклонение  $\pm 10\%$  от номинальной величины.

Если иное не указано или не следует из контекста, то в том случае, если применительно к количеству компонента или вещества в композиции приводится процентное содержание, то следует понимать, что процентное содержание представляет собой процентное содержание по массе.

Если иное не указано или не следует из контекста, то в том случае, если молекулярная масса, например, полимера, приводится не в виде абсолютной величины, то следует понимать, что молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу.

Следует понимать, что порядок стадий или порядок проведения определенных действий является несущественным, если при этом сохраняется возможность осуществления настоящего изобретения. Более того, две или несколько стадий, или два или несколько действий могут выполняться одновременно.

В различных местах настоящего описания заместители раскрыты в виде групп или в диапазонов. В частности, предполагается, что изобретение включает в себя абсолютно каждую отдельную подкомбинацию представителей таких групп и диапазонов. Например, в частности, предполагается, что термин «C<sub>1-6</sub>алкил» раскрывает каждый в отдельности C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>алкил. В качестве других примеров, предполагается, что целое число в диапазоне от 0 до 40 раскрывает каждое в отдельности из чисел 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, и предполагается, что целое число в диапазоне от 1 до 20 раскрывает каждое в отдельности из чисел 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20. Дополнительные примеры включают в себя пример того, что выражение «необязательно замещенный 1-5 заместителями» имеет конкретную цель описать каждую в отдельности химическую группу, которая может содержать 0, 1, 2, 3, 4, 5, 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4 и 4-5 заместителей.

Использование в настоящем документе любых возможных примеров или вводных слов перед примером, например, «такой как» или «в том числе», предназначено исключительно с целью лучшей иллюстрации настоящего изобретения, а не для установления ограничения объема настоящего изобретения, за исключением заявленных случаев. Ни один термин в настоящем описании не следует истолковывать как указание на то, что какой-либо не заявленный элемент существенно важен для применения на практике настоящего изобретения.

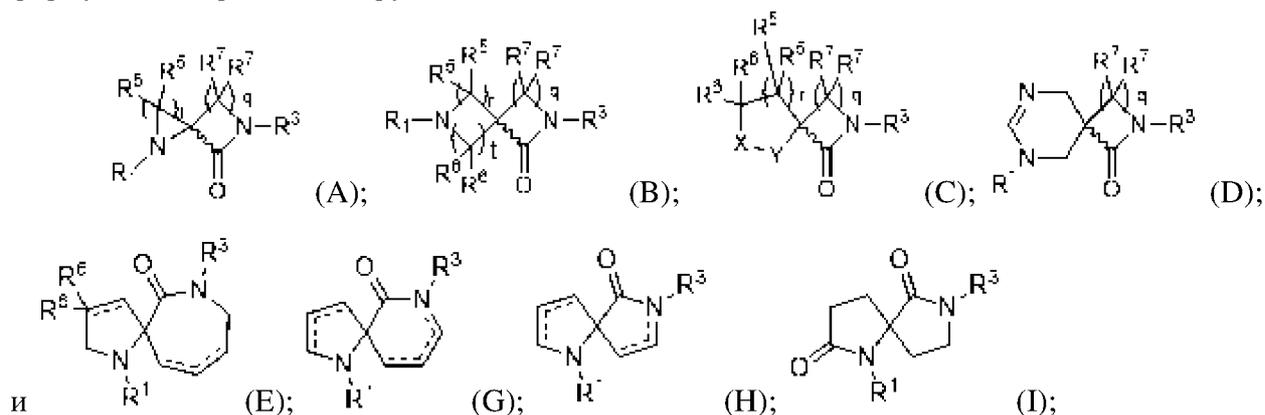
Кроме того, если переменная не сопровождается каким-либо определением, то указанную переменную определяют как и в других местах настоящего описания, за исключением случаев, противоречащих контексту. Кроме того, определение каждой переменной и/или заместителя, например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, R<sup>2</sup>, R<sup>b</sup>, w и т. п., в том случае, если они встречаются в какой-либо структуре или соединении более одного раза, может не зависеть от его определения в другом месте той же структуры или соединения.

Определения переменных и/или заместителей в формулах и/или соединениях в настоящем документе охватывают множество химических групп. Настоящее изобретение включает в себя варианты осуществления, в которых, например, i) определение переменной и/или заместителя представляет собой единственную химическую группу, выбранную из химических групп, представленных в настоящем документе, ii) определение представляет собой набор из двух или нескольких из химических групп, выбранных из групп, представленных в настоящем документе, и iii) соединение определяется комбинацией переменных и/или заместителей, где значение переменных и/или заместителей определено пунктом (i) или (ii).

Для наглядности, различные аспекты настоящего изобретения указаны в настоящем документе в заголовках и/или разделах; тем не менее, следует понимать, что все аспекты, варианты осуществления или характерные признаки, описанные в одном конкретном разделе, не должны ограничиваться этим конкретным разделом, а напротив могут быть применены к любому аспекту, варианту осуществления или характерному признаку настоящего изобретения.

#### Соединения

Раскрытые соединения включают в себя соединение, характеризующееся формулой, выбранной из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемую соль и/или стереоизомер, где

R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и -S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>S</sup>;

w равен 0, 1 или 2;

$R^5$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

$R^6$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ; или

$R^5$  и  $R^6$ , или два фрагмента  $R^5$ , в случае присутствия на двух смежных атомах углерода, формируют вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, 3-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $-C_1-C_3$ алкила,  $-C_1-C_3$ алкокси,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-NR^aR^b$ ;

$R^7$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила, фенила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила, фенила,  $-C(O)-R^{31}$  и  $-C(O)-O-R^{32}$ , где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{31}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и каждый из  $C_3-C_6$ циклоалкила и фенила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{32}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ; и

$R^a$  и  $R^b$  независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H,  $-C(O)-O-CH_2$ -фенила и  $-C_1-C_3$ алкила; или  $R^a$  и  $R^b$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6 членное гетероциклическое кольцо, где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^S$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ , гидроксила,  $-SH$ , фенила,  $-O-CH_2$ -фенила и галогена, где каждый фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-C_1-C_3$ алкокси и галогена;

$R^T$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_1-C_3$ алкила,  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена; и

где

для Формулы А:

t равен 1, и q равен 1, 2, 3, 4 или 5; или

t равен 2, 4 или 5, и q равен 2, 3, 4 или 5; или

t равен 3, и q равен 3, 4 или 5;

для Формулы В:

t равен 1, r равен 1, и q равен 1, 2, 3, 4 или 5; или

t равен 1, r равен 2, и q равен 1, 3, 4 или 5, или

t равен 1, r равен 3, q равен 3, 4 или 5, или

t равен 1, r равен 4, q равен 2, 3, 4 или 5; или

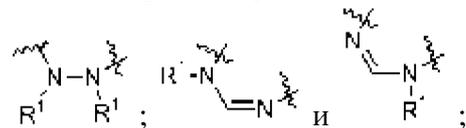
t равен 2, r равен 3 или 4, q равен 2, 3, 4 или 5;

для Формулы С:

r равен 0, 1 или 2;

q равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

-X-Y- выбран из группы, состоящей из:



для Формулы D:

q равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

для Формулы E:

$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

если в 5-членном кольце присутствует одна двойная связь, то присутствует только один R<sup>6</sup>; и

одна двойная связь в 7-членном кольце присутствует между  $\alpha$  и  $\beta$  кольцевыми атомами углерода или  $\beta$  и  $\gamma$  кольцевыми атомами углерода, относительно точки спиро-соединения;

для Формулы G:

$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

в 5-членном кольце присутствует одна двойная связь;

в 6-членном кольце присутствует одна двойная связь;

если двойная связь в 6-членном кольце представляет собой C=N связь, то R<sup>3</sup> отсутствует;

для Формулы H:

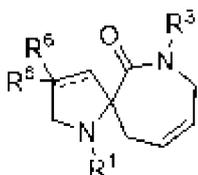
$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

в кольце без карбонильной группы присутствует одна двойная связь;

в кольце с карбонильной группой присутствует одна двойная связь; и

если двойная связь в кольце с карбонильной группой представляет собой C=N связь, то R<sup>3</sup> отсутствует.

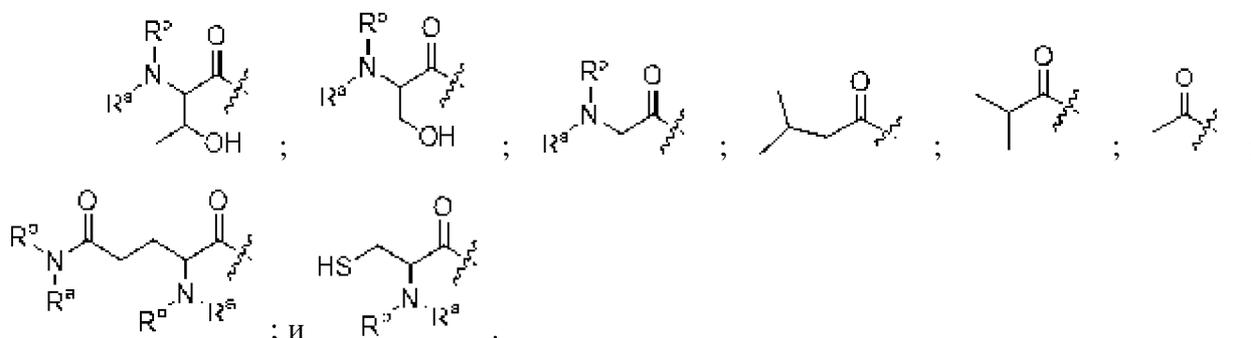
Согласно конкретным вариантам осуществления, соединение может характеризоваться формулой:



где значения переменных определены в настоящем документе.

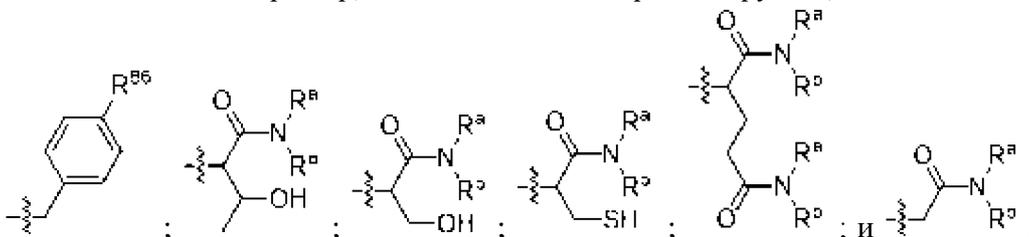
Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^1$  может представлять собой H. Согласно другим вариантам осуществления,  $R^1$  может представлять собой  $-C(O)-O-C_1-C_6$ алкил. Например,  $R^1$  может представлять собой  $-C(O)-O$ -*трет*-бутил.

Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^1$  может представлять собой  $-C(O)-C_1-C_6$ алкил. Например,  $R^1$  может быть выбран из группы, состоящей из:



Согласно различным вариантам осуществления,  $R^a$  и  $R^b$  могут представлять собой H. Согласно определенным вариантам осуществления, один из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой H, и другой из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления, каждый из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^1$  может представлять собой  $-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ , гидроксила,  $-SH$ , галогена и фенила, где фенил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-C_1-C_3$ алкокси и галогена. Например,  $R^1$  может быть выбран из группы, состоящей из:



где  $R^{66}$  представляет собой  $-C_1-C_3$ алкокси или галоген, и каждые  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны в каждом случае из группы, состоящей из H и  $-C_1-C_6$ алкила. Например,  $R^{66}$  может представлять собой метокси или фтор (F).

Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^1$  может представлять собой метил.

Согласно различным вариантам осуществления,  $R^1$  может представлять собой  $-S(O)_w-C_1-C_6$ алкил, например,  $-S(O)_2CH_3$ .

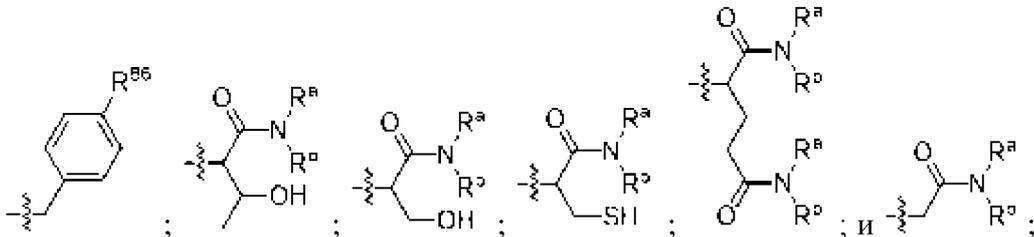
Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^a$  и  $R^b$  могут представлять собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^5$  может представлять собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления, один или два из  $R^5$  могут представлять собой фтор (F).

Согласно различным вариантам осуществления,  $R^6$  может представлять собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления, один или два из  $R^6$  могут представлять собой фтор(F). Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^5$  и  $R^6$  могут представлять собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^3$  может представлять собой H.

Согласно различным вариантам осуществления,  $R^3$  может представлять собой  $-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ , гидроксила,  $-SH$ , галогена и фенила, где фенил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-C_1-C_3$ алкокси и галогена. Например,  $R^3$  может быть выбран из группы, состоящей из:

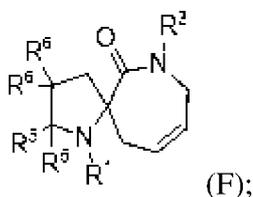


где  $R^{66}$  представляет собой  $-C_1-C_3$ алкокси или галоген; и каждые  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны в каждом случае из группы, состоящей из H и  $-C_1-C_6$ алкила. Например,  $R^{66}$  может представлять собой метокси или фтор (F).

Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^a$  и  $R^b$  могут представлять собой H. Согласно определенным вариантам осуществления, один из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой H, и другой из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления, каждый из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^3$  может представлять собой метил.

Раскрытые соединения также включают в себя соединение, характеризующееся формулой:



или его фармацевтически приемлемую соль и/или стереоизомер, где

$R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила,  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила,  $-S(O)_w-C_1-C_4$ алкила и  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

w равен 0, 1 или 2;

$R^5$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила и галогена, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

$R^6$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила и галогена, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила,  $-C_1-C_4$ алкил-фенила,  $-C(O)-R^{31}$  и  $-C(O)-O-R^{32}$ , где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{31}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{32}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ; и

каждые  $R^a$  и  $R^b$  независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H, фенила и  $-C_1-C_4$ алкила; или  $R^a$  и  $R^b$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6 членное гетероциклическое кольцо, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена;

$R^S$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ , гидроксила,  $-C(O)-O-R^a$ , фенила и галогена, где каждый фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-C_1-C_3$ алкокси и галогена; и

$R^T$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена.

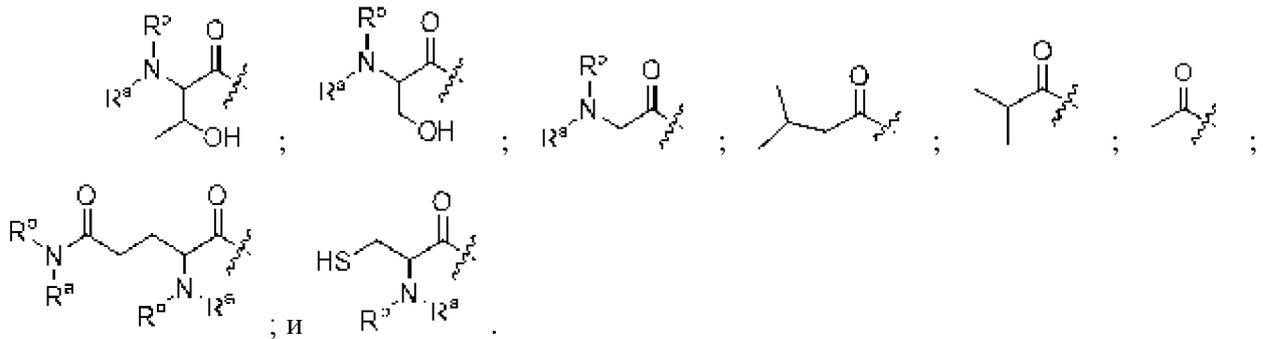
Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^1$  может представлять собой H.

Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^1$  может представлять собой  $C_1-C_4$ алкил, например, метил. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^1$  может

представлять собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R<sup>S</sup>. Например, R<sup>1</sup> может представлять собой -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>.

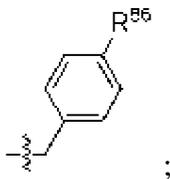
Согласно конкретным вариантам осуществления, R<sup>1</sup> может представлять собой -CH<sub>2</sub>-фенил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси.

Согласно различным вариантам осуществления, R<sup>1</sup> может представлять собой -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил. Например, R<sup>1</sup> может быть выбран из группы, состоящей из:



Согласно различным вариантам осуществления, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут представлять собой H. Согласно определенным вариантам осуществления, один из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой H, и другой из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления, каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления, R<sup>1</sup> может представлять собой

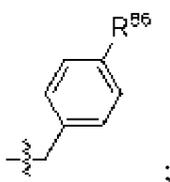


где R<sup>66</sup> может быть выбран из группы, состоящей из H, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R<sup>66</sup> может представлять собой F. Согласно различным вариантам осуществления, R<sup>66</sup> может представлять собой метокси.

Согласно различным вариантам осуществления, R<sup>5</sup> может представлять собой H. Согласно определенным вариантам осуществления, R<sup>6</sup> может представлять собой H. Согласно другим вариантам осуществления, один или два из R<sup>6</sup> могут представлять собой фтор. Согласно определенным вариантам осуществления, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> могут представлять собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления, R<sup>3</sup> может представлять собой H. Согласно другим вариантам осуществления, R<sup>3</sup> может представлять собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления, R<sup>3</sup> может представлять собой

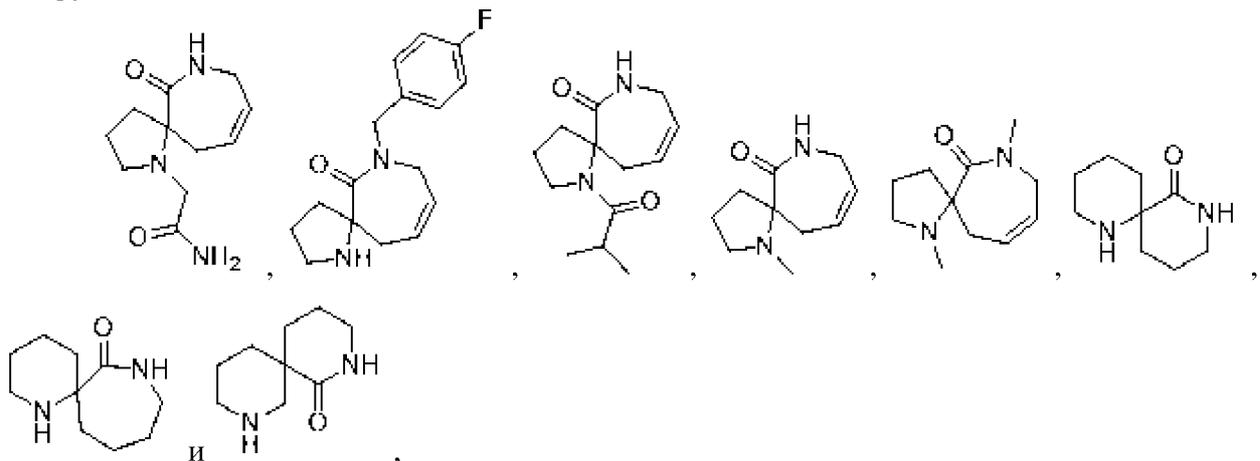


где  $R^{66}$  может быть выбран из группы, состоящей из H, галогена и  $-C_1-C_3$ алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^{66}$  может представлять собой фтор (F). Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^{66}$  может представлять собой метокси.

Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^1$  и/или  $R^3$  могут независимо представлять собой аминокислоту или производное аминокислоты, например, альфа-«аминоамид», представленный  $H_2N-CH(\text{боковая цепь аминокислоты})-C(O)NH_2$ . Согласно определенным вариантам осуществления, атом азота аминогруппы аминокислоты или производного аминокислоты представляет собой кольцевой атом азота в химической формуле, описанной в настоящем документе. Согласно таким вариантам осуществления, карбоксикислотная группа аминокислоты или амидная группа аминоамида (производного аминокислоты) находится вне кольцевой структуры, т.е. не является кольцевым атомом. Согласно определенным вариантам осуществления, карбоксикислотная группа аминокислоты или производного аминокислоты формирует амидную связь с кольцевым атомом азота в химической формуле, описанной в настоящем документе, с получением тем самым аминоамида, где аминогруппа аминоамида находится вне кольцевой структуры, т.е. не является кольцевым атомом. Согласно определенным вариантам осуществления,  $R^1$  и/или  $R^3$  могут независимо представлять собой альфа-аминокислоту, производное альфа-аминокислоты и/или другую аминокислоту или производное аминокислоты, такие как бета-аминокислота или а производное бета-аминокислоты, например, бета-аминоамид.

Согласно определенным вариантам осуществления, раскрытое соединение выбрано из соединений, определенных в Примерах или представленных в них таблицах, и включает в себя его фармацевтически приемлемую соль и/или стереоизомер.

Согласно конкретным вариантам осуществления, раскрытое соединение выбрано из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера.

Соединения согласно настоящему раскрытию и содержащие их лекарственные формы могут содержать множество хиральных центров. Каждый хиральный центр может независимо представлять собой R, S, или смесь R и S. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, хиральный центр может характеризоваться соотношением R:S

приблизительно от 100:0 и приблизительно до 50:50 («рацемат»), приблизительно от 100:0 и приблизительно до 75:25, приблизительно от 100:0 и приблизительно до 85:15, приблизительно от 100:0 и приблизительно до 90:10, приблизительно от 100:0 и приблизительно до 95:5, приблизительно от 100:0 и приблизительно до 98:2, приблизительно от 100:0 и приблизительно до 99:1, приблизительно от 0:100 и до 50:50, приблизительно от 0:100 и приблизительно до 25:75, приблизительно от 0:100 и приблизительно до 15:85, приблизительно от 0:100 и приблизительно до 10:90, приблизительно от 0:100 и приблизительно до 5:95, приблизительно от 0:100 и приблизительно до 2:98, приблизительно от 0:100 и приблизительно до 1:99, приблизительно от 75:25 и до 25:75, и приблизительно 50:50. Лекарственные формы раскрытых соединений, содержащие большее количество одного или нескольких из изомеров (т.е., R и/или S), могут обладать улучшенной терапевтической характеристикой по сравнению с рацемическими лекарственными формами раскрытых соединений или смеси соединений. В некоторых случаях, химические формулы содержат дескриптор «-(R)-» или «-(S)-», который присоединен к сплошному клину или пунктирному клину. Этот дескриптор предназначен для обозначения метинового атома углерода (CH), который присоединен к трем другим заместителям и характеризуется указанной R или S конфигурацией.

Раскрытые соединения могут обеспечивать эффективное открытие катионных каналов в NMDA-рецепторе, например, могут связываться или формировать ассоциированную связь с сайтом глутамата или сайтом глицина или другим модулирующим сайтом NMDA-рецептора для способствования открытию катионного канала. Раскрытые соединения могут быть использованы для регуляции (включения или выключения) NMDA-рецептора посредством действия в качестве агониста или антагониста.

Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения могут связываться со специфическими подтипами N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов. Например, раскрытое соединение может связываться с одним подтипом NMDA, но ни с каким другим. Согласно другому варианту осуществления, раскрытое соединение может связываться с одним или несколькими подтипами NMDA и/или может обладать существенно меньшей (или по существу отсутствующей) активностью связывания с другими определенными подтипами NMDA. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое соединение (например, соединение A) связывается с NR2A при по существу отсутствующем связывании с NR2D. Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое соединение (например, соединение B) связывается с NR2B и NR2D при существенно более низком связывании с NR2A и NR2C.

Описанные в настоящем документе соединения могут связываться с NMDA-рецепторами. Раскрытое соединение может связываться с NMDA-рецептором, приводя к агонисто-подобной активности (фасилитизации) в границах определенного диапазона доз

и/или может связываться с NMDA-рецептором, приводя к антагонисто-подобной активности (ингибировании) в границах определенного диапазона доз. Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое соединение может обладать активностью, которая в 10 раз или более превышает активность существующих модуляторов NMDA-рецептора.

Раскрытые соединения могут характеризоваться высоким терапевтическим индексом. Используемый в настоящем документе термин «терапевтический индекс» относится к соотношению дозы, которая вызывает токсичность у 50% популяции (т.е., TD<sub>50</sub>), к минимально эффективной дозе у 50% популяции (т.е., ED<sub>50</sub>). Таким образом, терапевтический индекс = (TD<sub>50</sub>):(ED<sub>50</sub>). Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое соединение может обладать терапевтическим индексом, составляющим по меньшей мере приблизительно 10:1, по меньшей мере приблизительно 50:1, по меньшей мере приблизительно 100:1, по меньшей мере приблизительно 200:1, по меньшей мере приблизительно 500:1, или по меньшей мере приблизительно 1000:1.

#### Композиции

Согласно другим аспектам настоящего раскрытия, предложены фармацевтический состав или фармацевтическая композиция, содержащие раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый наполнитель. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция включает в себя рацемическую смесь или варьирующуюся смесь стереоизомеров одного или нескольких раскрытых соединений.

Как известно в области фармацевтики, лекарственная форма может быть приготовлена в виде любой из целого ряда форм для использования, такого как введение активного средства пациенту, который может нуждаться в этом. Например, фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию могут быть составлены для введения в виде твердой или жидкой формы, включая формы, адаптированные для следующего: (1) перорального введения, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки (например, таблетки, предназначенные для буккального, сублингвального и/или системного всасывания), болюсы, порошки, гранулы и пасты для аппликации на язык; (2) парентерального введения, посредством, например, подкожной, внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной или эпидуральной инъекции, например, стерильного раствора или суспензии или состава с замедленным высвобождением; (3) местного введения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или наносимого на кожу спрея; (4) интравагинального или интаректального введения, например, в виде пессария, крема или пены; (5) сублингвального введения; (6) окулярного введения; (7) чрескожного введения; или (8) назального введения.

Например, фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию могут подходить для доставки в глаз, т.е., окулярно. Соответствующие способы могут включать в себя введение терапевтически эффективного количества раскрытого соединения или фармацевтической композиции, содержащей раскрытое соединение, нуждающемуся в

этом пациенту, например, в глаз пациента, причем введение может быть местным, субконъюнктивальным, субтеноновым, интравитреальным, ретробульбарным, перibuльбарным, интракамеральным и/или системным.

Количества раскрытого соединения, описанного в настоящем документе, в составе могут варьировать в соответствии такими факторами, как заболевание, состояние, возраст, пол и вес индивидуума. Схемы дозирования могут быть адаптированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, может быть введен один болюс, может быть введено несколько отдельных доз с определенными временными интервалами, или доза может быть пропорционально снижена или увеличена согласно показаниям в конкретной терапевтической ситуации. Особенно выгодно приготавливать парентеральные композиции в стандартной лекарственной форме для облегчения введения и универсальности дозирования. Используемый в настоящем документе термин «стандартная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, представленным в виде однократных доз для подлежащих лечению субъектов-млекопитающих, причем каждая единица содержит предопределенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, вместе с необходимым фармацевтическим носителем.

Требования к стандартным лекарственным формам продиктованы и непосредственно зависят от (а) уникальных характеристик выбранного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достичь, и (б) ограничений, характерных для компаундирования, таких как активное соединение для лечения чувствительности у индивидуумов.

Терапевтические композиции обычно должны быть стерильны и стабильны в условиях производства и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, липосом и других упорядоченных структур, подходящих для высоких лекарственных концентраций. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, посредством использования покрытия, такого как лецитин, посредством поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет предпочтительно включить в состав композиции изотонические средства, например, сахара, полиолы, такие как маннит, сорбит, или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъеклируемых композиций может быть обеспечено путем включения в состав композиции средства, которое замедляет всасывание, например, моностеаратов и желатина.

Соединения можно вводить в виде состава с замедленным высвобождением, например, в композиции, которая для замедленного высвобождения содержит полимер. Соединения могут быть включены в состав с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого высвобождения, такой как состав с контролируемым

высвобождением, включая импланты и микроинкапсулированные системы доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэферы, полимолочная кислота и сополимеры полимолочной кислоты и полигликолей (PLG). Многие способы приготовления таких составов обычно известны специалистам в данной области техники.

Стерильные инъекционные растворы могут быть приготовлены посредством введения соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель вместе с одним ингредиентом или с сочетанием ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости с последующей стерилизацией путем фильтрования. Как правило, дисперсии приготавливают путем введения активного соединения в стерильную основу, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов, предпочтительные способы приготовления представляют собой вакуумную сушку и лиофилизацию, которые позволяют получить порошок активного ингредиента вместе с любым дополнительным желаемым ингредиентом из его предварительно простерилизованного путем фильтрования раствора.

В соответствии с альтернативным аспектом, соединение может быть включено в состав с одним или несколькими дополнительными компонентами, которые усиливают растворимость соединения.

#### Способы

Способы согласно настоящему раскрытию для лечения состояния у нуждающегося в этом пациента обычно включают в себя введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или содержащей такое соединение композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления, состояние может представлять собой психическое состояние. Например, лечению может быть подвергнуто психическое заболевание. Согласно некоторым вариантам осуществления, лечению может быть подвергнуто состояние нервной системы. Например, лечению может быть подвергнуто состояние, которое поражает центральную нервную систему, периферическую нервную систему и/или глаз. Согласно некоторым вариантам осуществления, лечению могут быть подвергнуты нейродегенеративные заболевания.

Согласно некоторым вариантам осуществления, способы включают в себя введение соединения для лечения пациентов, страдающих от аутизма, тревожности, депрессии, биполярного нарушения, нарушения дефицита внимания, нарушения дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), шизофрении, психотического нарушения, психотического симптома, социального отчуждения, обсессивно-компульсивного нарушения (OCD), фобии, посттравматического стрессового синдрома, нарушения поведения, нарушения импульсного контроля, субстанциональной зависимости (например, симптом отчуждения, опиатная зависимость, никотиновая зависимость и алкогольная зависимость), нарушения сна, нарушения памяти (например, дефицит, потеря

или снижение способности создавать новые воспоминания), нарушения обучаемости, недержания мочи, множественной системной атрофии, прогрессирующего супрануклеарного пареза, атаксии Фридрейха, синдрома Дауна, синдрома ломкой X-хромосомы, туберозного склероза, оливио-понтocerebellарной атрофии, церебрального пареза, неврита оптического нерва, индуцированного лекарствами, ишемической ретинопатии, диабетической ретинопатии, глаукомы, деменции, деменции при СПИД, болезни Альцгеймера, хореи Хантингтона, спастичности, миоклонуса, мышечного спазма, инфантильного спазма, синдрома Туретта, эпилепсии, церебральной ишемии, инсульта, опухоли головного мозга, травматического повреждения головного мозга, остановки сердца, миелопатии, повреждения спинного мозга, периферической нейропатии, острой нейропатической боли и хронической нейропатической боли.

Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее раскрытие относится к способам лечения когнитивного нарушения, например, дисфункции при обучении и/или памяти, такие которые выявляются при возрастном снижении когнитивных способностей, деменции с тельцами Леви, деменции при СПИД, деменции при HIV, сосудистой деменции, мягкого когнитивного нарушения при болезни Хантингтона, деменции при болезни Хантингтона, мягкого когнитивного нарушения при болезни Паркинсона, деменции при болезни Паркинсона, мягкого когнитивного нарушения при болезни Альцгеймера, деменции при болезни Альцгеймера, фронтотемпоральной деменции, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), когнитивного нарушения, ассоциированного с судорожными приступами, инсульта, церебральной ишемии, гипогликемии, остановки сердца, мигрени, рассеянного склероза, травматического повреждения головного мозга и/или синдрома Дауна.

Согласно определенным вариантам осуществления, предложены способы лечения шизофрении. Например, с использованием способов и композиций, раскрытых в настоящем документе, можно лечить шизофрению параноидального типа, шизофрению дезорганизованного типа (т.е., гебефреническую шизофрению), шизофрению кататонического типа, шизофрению недифференцированного типа, шизофрению остаточного типа, постшизофреническую депрессию и простую шизофрению. С использованием композиций, раскрытых в настоящем документе, также можно лечить такие психотические нарушения, как шизоаффективные нарушения, бредовые нарушения, кратковременные психотические нарушения, индуцированные психотические нарушения и психотические нарушения с бредом или галлюцинациями.

Параноидальная шизофрения может характеризоваться наличием бреда или слуховых галлюцинаций, но отсутствием нарушения мышления, дезорганизованного поведения или аффективной тупости. Бред может быть навязчивым и/или грандиозного типа, но в дополнение к этому также могут присутствовать другие темы, такие как ревность, религиозность или соматизация. Шизофрения дезорганизованного типа может характеризоваться одновременным наличием нарушения мышления и уплощенного аффекта. Шизофрения кататонического типа может характеризоваться тем, что пациент

практически неподвижен или демонстрирует ажитированные бесцельные движения. Симптомы могут включать в себя кататонический ступор и восковую гибкость. Шизофрения недифференцированного типа может характеризоваться наличием психотических симптомов, но отсутствием критериев параноидального, дезорганизованного или кататонического типов. Шизофрения остаточного типа может характеризоваться наличием положительных симптомов, но лишь низкой степени интенсивности. Постшизофреническая депрессия может характеризоваться тем, что депрессивный эпизод возникает как следствие шизофренического заболевания, причем некоторые шизофренические симптомы слабой активности могут все еще присутствовать. Простая шизофрения может характеризоваться постепенным и прогрессирующим развитием выраженных негативных симптомов без какой-либо истории психотических эпизодов.

Согласно некоторым вариантам осуществления, предложены способы лечения психотических симптомов, которые могут присутствовать при других психических нарушениях, включая без ограничения биполярное нарушение, пограничное нарушение личности, лекарственную интоксикацию и психоз, индуцированный лекарствами. Согласно другому варианту осуществления, предложены способы лечения бреда (например, «обыденного бреда»), который может присутствовать, например, при бредовом нарушении.

Также предложены способы лечения социального отчуждения при состояниях, включающих в себя без ограничения социальное тревожное нарушение, уклоняющееся нарушение личности и шизотипическое нарушение личности.

Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее раскрытие относится к способам лечения нарушения нейроонтогенеза, связанного с синаптической дисфункцией, у нуждающегося в этом пациента, причем способы обычно включают в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества раскрытого соединения или фармацевтической композиции, содержащей раскрытое соединение. Согласно определенным вариантам осуществления, нарушение нейроонтогенеза, связанное с синаптической дисфункцией, может представлять собой синдром Ретта, также известный как цереброатрофическая гипераммониемия, синдром удвоения MECP2 (например, нарушение MECP2), синдром CDKL5, синдром ломкой X-хромосомы (например, нарушение FMR1), туберозный склероз (например, нарушение TSC1 и/или нарушение TSC2), нейрофиброматоз (например, нарушение NF1), синдром Энгельмана (например, нарушение UBE3A), синдром PTEN множественной гамартомы и неоплазии, синдром Фелана-МакДермида (например, нарушение SHANK3) или инфантильные спазмы. Согласно конкретным вариантам осуществления, нарушение нейроонтогенеза может быть обусловлено мутациями нейролигина (например, нарушение NLGN3 и/или нарушение NLGN2) и/или нейрексина (например, нарушение NRXN1).

Согласно некоторым вариантам осуществления, предложены способы лечения нейропатической боли. Нейропатическая боль может быть острой или хронической. В

некоторых случаях нейропатическая боль может быть ассоциирована с таким состоянием, как герпес, HIV, травматическое повреждение нервов, инсульт, пост-ишемия, хроническая боль в спине, пост-герпетическая невралгия, фибромиалгия, симпатическая ревлекторная дистрофия, комплексный региональный болевой синдром, повреждение спинного мозга, ишиас, фантомная боль в конечности, диабетическая нейропатия, такая как диабетическая периферическая нейропатия («DPN»), нейропатическая боль, индуцированная противораковой химиотерапией. Также предложены способы усиления купирования боли и обеспечения анальгезии у пациента.

Дополнительно раскрытые способы включают в себя способ лечения аутизма и/или нарушения из аутистического спектра у нуждающегося в этом пациента, включающий в себя введение пациенту эффективного количества соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления, предложен способ снижения симптомов аутизма у нуждающегося в этом пациента, включающий в себя введение пациенту эффективного количества раскрытого соединения. Например, после введения соединения может снижаться частота возникновения одного или нескольких симптомов аутизма, таких как избегание зрительного контакта, нарушение социализации, дефицит внимания, плохое настроение, гиперактивность, аномальная чувствительность к звукам, неадекватная речь, прерванный сон и персеверация. Такая сниженная частота возникновения может быть оценена в сравнении с частотой возникновения у того же индивидуума, не получавшего лечение, или у другого(их) индивидуума(ов), не получавшего(их) лечение.

В настоящем документе также предложен способ модулирования экспрессии в клетке гена-мишени при аутизме, включающий в себя приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе. Экспрессия гена аутизма может быть выбрана, например, из ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN и PENK. Согласно другому варианту осуществления, предложен способ модулирования синаптической пластичности у пациента, страдающего от связанного с синаптической пластичностью нарушения, включающий в себя введение пациенту эффективного количества соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, предложен способ лечения болезни Альцгеймера или, например, лечения потери памяти, которая, например, сопутствует ранним стадиям болезни Альцгеймера, у нуждающегося в этом пациента, включающий в себя введение соединения. Также в настоящем документе предложен способ модулирования амилоидного белка Альцгеймера (например, бета-амилоидного пептида, например изоформы  $A\beta_{1-42}$ ) *in vitro* или *in vivo* (например, в клетке), включающий в себя приведение в контакт белка и эффективного количества раскрытого соединения. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, соединение может блокировать способность такого амилоидного белка ингибировать долговременное потенцирование в срезах гиппокампа, а также апоптотическую клеточную гибель нейронов. Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое соединение может обеспечивать нейропротективные свойства нуждающимся в этом пациентам с болезнью Альцгеймера,

например, могут обеспечивать терапевтический эффект в отношении гибели нейронов, ассоциированной с поздними стадиями болезни Альцгеймера.

Согласно определенным вариантам осуществления, раскрытые способы включают в себя лечение психоза или псевдобульбарного аффекта («РВА»), которые индуцируются другим состоянием, таким как инсульт, боковой амиотрофический склероз (ALS или болезнь Лу Герига), рассеянный склероз, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Альцгеймера, деменция и/или болезнь Паркинсона. Такие способы, как и в случае других способов согласно настоящему раскрытию, включают в себя введение терапевтически эффективного количества раскрытого соединения нуждающемуся в этом пациенту.

Согласно различным вариантам осуществления, предложен способ лечения депрессии, включающий в себя введение соединения, описанного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, лечение может купировать депрессию или симптом депрессии без ущерба для поведенческой или моторной координации и без индукции или усиления судорожной активности. Иллюстративные депрессионные состояния, которые предусмотрены для лечения в соответствии с этим аспектом, включают в себя без ограничения большое депрессивное нарушение, дистимическое нарушение, психотическую депрессию, послеродовую депрессию, предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое нарушение, сезонное аффективное нарушение (SAD), биполярное нарушение (или маниакально-депрессивное нарушение), нарушение настроения и депрессии, обусловленные хроническими медицинскими состояниями, такими как злокачественная опухоль или хроническая боль, химиотерапия, хронический стресс и посттравматические стрессовые нарушения. Кроме того, пациенты, страдающие от любой формы депрессии, часто испытывают тревожность. Различные симптомы, ассоциированные с тревожностью, включают в себя страх, панику, сердцебиение, одышку, слабость, тошноту и головные боли среди прочего. Тревожность или любые ее симптомы можно лечить посредством введения соединения, описанного в настоящем документе.

В настоящем документе также предложены способы лечения состояния у пациентов, резистентных к терапии, например, у пациентов, страдающих от психического состояния или состояния центральной нервной системы, которое не отвечает и/или не отвечало на адекватные курсы по меньшей мере одного или по меньшей мере двух других соединений или терапевтических средств. Например, в настоящем документе предложен способ лечения депрессии у пациента, резистентного к терапии, включающий в себя а) необязательно определение пациента как резистентного к терапии и б) введение упомянутому пациенту эффективной дозы соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, можно использовать для неотложной помощи пациенту. Например, соединение можно вводить пациенту для лечения конкретного эпизода (например, тяжелого эпизода) состояния, описанного в настоящем документе.

В настоящем документе также предложена сочетанная терапия, включающая в себя соединение в сочетании с одним или несколькими другими активными средствами. Например, соединение может быть сочетано с одним или несколькими антидепрессантами, такими как трициклические антидепрессанты, MAO-I, SSRI, и двойные и тройные ингибиторы захвата и/или анксиолитические лекарства. Иллюстративные лекарства, которые могут быть использованы в сочетании с соединением, включают в себя анафранил, адапин, авентил, элавил, норпрамин, памелор, пертофран, снекван, сурмонтил, тофранил, вивактил, парнат, нардил, марплан, целекса, лексапро, лувокс, паксил, прозак, золофт, веллбутрин, эффексор, ремерон, цимбалта, дезирел (тразодон) и лудиомилл. Согласно другому примеру, соединение может быть сочетано с антипсихотическим лекарственным средством. Неограничивающие примеры антипсихотических средств включают в себя бутирофеноны, фенотиазины, тиоксантены, клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipрасидон, амисульприд, азенапин, палиперидон, илоперидон, зотепин, сертиндол, лурасидон и арипипразол. Следует понимать, что сочетания соединения и одного или нескольких из перечисленных выше терапевтических средств можно использовать для лечения любого подходящего состояния, и они не ограничены применением антидепрессантов или антипсихотических средств.

#### ПРИМЕРЫ

Последующие примеры представлены исключительно для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены целым рядом способов, основанных на содержащихся в настоящем документе принципах, и методик синтеза, известных из уровня техники. При описании описанных ниже способов синтеза следует понимать, что все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционная атмосфера, температура реакции, продолжительность эксперимента и методики выделения продуктов реакции, могут быть выбраны в качестве условий, стандартных для данной реакции, если иное не указано особо. Специалисту в области органического синтеза следует понимать, что функциональные группы, присутствующие на различных частях молекулы, должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Заместители, несовместимые с реакционными условиями, будут очевидны специалисту в данной области техники, а потому указаны альтернативные способы. Исходные вещества для примеров либо являются коммерчески доступными, либо могут быть легко получены стандартными способами из известных вещества. По меньшей мере некоторые из соединений, определенных в настоящем документе как «промежуточные соединения», могут являться соединениями согласно настоящему раскрытию.

Следующие сокращения могут быть использованы в настоящем документе и характеризуются указанными определениями: Ac представляет собой ацетил ( $-C(O)CH_3$ ), ACN представляет собой ацетонитрил, СПИД представляет собой синдром

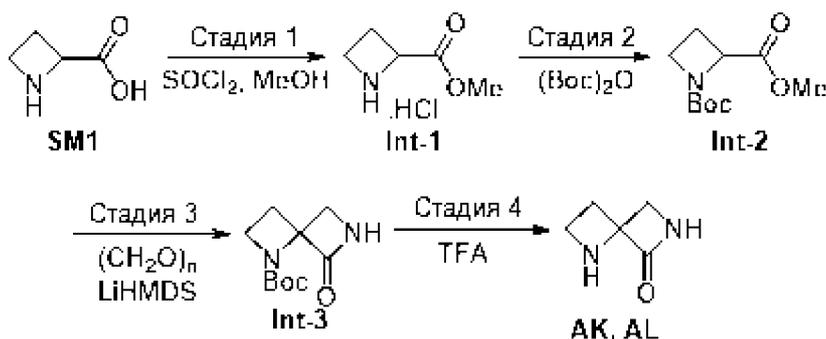
приобретенного иммунодефицита, Boc и BOC представляют собой *tert*-бутоксикарбонил, Boc<sub>2</sub>O представляет собой ди-*tert*-бутилдикарбонат, Bn представляет собой бензил, Cbz представляет собой карбоксибензил, DCM представляет собой дихлорметан, DEA представляет собой диэтиламин, DIPA представляет собой диизопропиламин, DIPEA представляет собой N, N-диизопропилэтиламин, DMF представляет собой N, N-диметилформамид, DMSO представляет собой диметилсульфоксид, ESI представляет собой ионизацию электрораспылением, EtOAc представляет собой этилацетат, ч представляет собой час, HATU представляет собой 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат, ВИЧ представляет собой вирус иммунодефицита человека, ВЭЖХ представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию, ЖХ/МС представляет собой жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, LDA представляет собой диизопропиламид лития, LiHMDS представляет собой гексаметилдисилазан лития, Ms представляет собой мезил или метансульфонил, NMDAR представляет собой N-метил-d-аспартатный рецептор, ЯМР представляет собой ядерный магнитный резонанс, Pd/C представляет собой палладированный уголь, PPA представляет собой полифосфорную кислоту, к.т. представляет собой комнатную температуру (например, приблизительно то 20°C приблизительно до 25°C), SM представляет собой исходное вещество, TEA представляет собой триэтиламин, ТСХ представляет собой тонкослойную хроматографию, TFA представляет собой трифторуксусную кислоту, THF представляет собой тетрагидрофуран, TMS представляет собой триметилсилил, и Ts представляет собой тозил или *para*-толуолсульфонил.

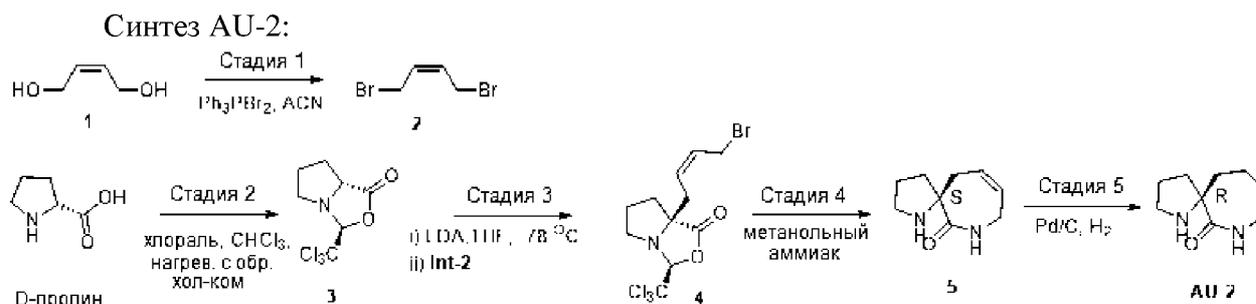
## А. СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ

### Синтез АК и AL:

Иллюстративный синтез соединения, раскрытого в настоящем документе, изложен на представленной ниже Схеме 1. Например, путем обработки азиридин-2-карбоновой кислоты (SM1) тионилхлоридом в метаноле получают сложный метиловый эфир соединения Int-1 в виде гидрохлорида. Путем обработки соединения Int-1 (Boc)<sub>2</sub>O в условиях щелочной нейтрализации (например, в присутствии Et<sub>3</sub>N) получают Boc-защищенное соединение Int-2. Путем обработки соединения Int-2 параформальдегидом и LiHMDS получают спиролактам Int-3. Путем снятия защитной Boc-группы с соединения Int-3 в кислых условиях (например, в присутствии TFA) получают Примеры АК и AL.

Схема 1





#### Синтез (Z)-1,4-дибромбут-2-ена (2):

К перемешанному раствору трифенилфосфина (100 г, 0,381 моль) в ACN (500 мл) при 0°C по каплям добавляли бром (19 мл, 0,381 моль) и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого, добавляли (Z)-бут-2-ен-1,4-диол (15 г), и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 2 (26 г, неочищ.) в виде густого масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,03-5,86 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 4H).

Синтез (3S,7aR)-3-(трихлорметил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-1-она (3):

К перемешиваемому раствору D-пролина (5 г, 43,4 ммоль) в хлороформе (100 мл) добавляли хлораль (8,5 г, 52,1 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 65°C в течение 16 ч (с использованием аппарата Дина-Старка). После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Путем перекристаллизации в этаноле получали соединение 3 (4 г, 38%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,16 (с, 1H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H).

Синтез (3S,7aS)-7a-((Z)-4-бромбут-2-ен-1-ил)-3-(трихлорметил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-1-она (4):

К перемешанному раствору соединения 3 (3,7 г, 15,13 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C добавляли LDA (2M раствор в THF, 22,6 мл, 22,6 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси при -78°C по каплям добавляли соединение А (4,7 г, 22,6 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением соединения 4 (3,8 г, 67,8%) в виде густого масла. ЖХ/МС (ESI): m/z 376 [M+1].

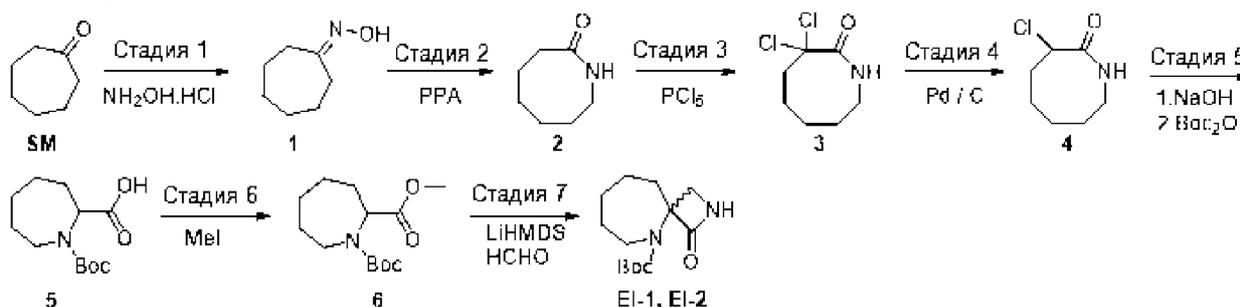
Синтез (S)-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (5):

К перемешанному раствору соединения 4 (3,5 г, 9,35 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (20 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), затем упаривали с получением остатка, который растворяли в 2М HCl. Кислый слой промывали этилацетатом, а затем подщелачивали (pH=12) путем добавления твердого NaOH. Проводили экстрагирование дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением соединения 5 (0,3 г, 20%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. ЖХ/МС (ESI): m/z 167 [M+1].

Синтез (R)-1,7-диазаспиро[4.6]ундекан-6-она (AU-2):

К перемешиваемому раствору соединения 5 (0,15 г, 0,9 ммоль) в MeOH (2 мл) и EtOAc (2 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (20 мг), и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон) в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакцию смесь фильтровали через слой Celite и промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением соединения AU-2 (120 мг, 80%) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,89 (ушир. с, 1H), 3,10-3,03 (м, 2H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,93-1,90 (м, 1H), 1,81-1,54 (м, 8H), 1,40-1,23 (м, 1H). ЖХ/МС (ESI): m/z 169 [M+1]. ВЭЖХ: 95,08%.

Синтез EI-1 и EI-2:



Синтез циклогептаноноксима (1):

К перемешанному раствору циклогептанонона (SM) (20 г, 178,3 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли гидросиламина гидрохлорид (14,9 г, 213,9 ммоль), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакцию смесь доводили до к.т., и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 1 (15,5 г, 68%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без какой-либо очистки. <sup>1</sup>H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,24 (ушир. с, 1H), 2,40 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,28 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,60-1,40 (м, 8H). ЖХ/МС (m/z): 128 [M<sup>+</sup>+1].

Синтез азокан-2-она (2):

К раствору соединения 1 (10,5 г, 82,5 ммоль) в орто-ксилоле (63 мл) добавляли

полифосфорную кислоту (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь доводили до к.т., и *орто*-ксилол удаляли путем декантации. Неочищенное вещество разбавляли холодной водой (20 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 2 (9,5 г, 90%) в виде красновато-коричневого густого сиропа, который переносили на следующую стадию без какой-либо очистки. <sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,12 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,26-2,20 (м, 2H), 1,62-1,59 (м, 2H), 1,51-1,43 (м, 6H). ЖХ/МС (ESI): m/z 128,1 [M<sup>+</sup>+1].

Синтез 3,3-дихлоразокан-2-она (3):

К раствору соединения 2 (9,5 г, 74,6 ммоль) в DCM (19 мл) при к.т. в атмосфере азота добавляли толуол (76 мл) и PCl<sub>5</sub> (31,1 г, 149,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь доводили до к.т., и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли водой со льдом (50 мл) и ацетоном (30 мл). Добавляли водный раствор NaHCO<sub>3</sub>, корректировали раствор до pH=8, а затем экстрагировали реакционную смесь DCM (2×100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc в гексане, с получением соединения 3 (6,7 г, 46%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,92 (с, 1H), 3,41 (ушир. с, 2H), 2,78 (с, 2H), 1,70-1,60 (м, 4H), 1,42-1,23 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI): m/z 196,1 [M<sup>+</sup>+1].

Синтез 3-хлоразокан-2-она (4):

К перемешиваемому раствору соединения 3 (2,6 г, 13,2 ммоль) в метаноле (39 мл) при к.т. в атмосфере азота добавляли уксусную кислоту (7,8 мл), ацетат натрия (3 г, 36,5 ммоль) и 10% Pd/C (650 мг). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Добавляли водный раствор NaHCO<sub>3</sub>, корректировали до pH=8, а затем экстрагировали реакционную смесь DCM (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 4 (2,1 г, неочищ.) в виде белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без какой-либо очистки. <sup>1</sup>H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,68 (с, 1H), 5,15-5,12 (м, 1H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,08-3,04 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 4H), 1,48-1,40 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI): m/z 162,1 [M<sup>+</sup>+1].

Синтез 1-(*трет*-бутоксикарбонил)азепан-2-карбоновой кислоты (5):

К перемешиваемому раствору соединения 4 (1,6 г, 9,9 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) добавляли NaOH (3,56 г, 89,1 ммоль), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду (8 мл) и Вос-

ангидрид (4,3 мл, 19,8 ммоль), и оставляли перемешиваться в течение 5 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1×10 мл). Водный слой корректировали до pH=2 с использованием 2н HCl, а затем экстрагировали реакционную смесь DCM (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения 5 (1,49 г, неочищ.) в виде бесцветного густого сиропа, который переносили на следующую стадию без какой-либо очистки.  $^1\text{H}$ -ЯМР: (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,56 (ушир. с, 1H), 4,35-4,32 (м, 1H), 3,74-3,64 (м, 2H), 2,98-2,87 (м, 2H), 2,24-2,12 (м, 2H), 1,46-1,34 (м, 4H), 1,34 (с, 9H). ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  241,8 [ $\text{M}^+$ -1].

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метилазепан-1,2-дикарбоксилата (6):

К перемешиваемому раствору соединения 5 (1,4 г, 5,7 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,38 г, 17,2 ммоль) и MeI (0,72 мл, 11,5 ммоль). Реакционную смесь доводили до к.т. и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10% EtOAc в *n*-гексане, с получением соединения 6 (720 мг, 49%) в виде бесцветного густого сиропа.  $^1\text{H}$ -ЯМР: (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4,47-4,44 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,06-2,91 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 2H), 1,76-1,60 (м, 6H), 1,33 (с, 9H). ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  158,2 [ $(\text{M}^++1)$ -Вос].

Синтез *трет*-бутил-1-оксо-2,5-диазаспиро[3.6]декан-5-карбоксилата (EI-1 и EI-2):

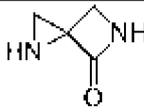
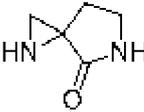
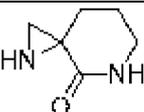
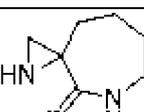
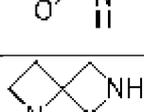
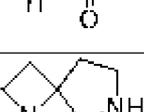
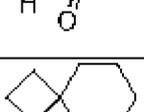
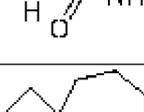
К перемешиваемому раствору соединения 6 (760 мг, 2,9 ммоль) в THF (7,6 мл) при к.т. в атмосфере азота добавляли параформальдегид (106 мг, 3,5 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -78°C, добавляли LiHMDS (8,8 мл, 8,8 ммоль), и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×15 мл), а затем соевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 40% EtOAc в *n*-гексане, с получением рацемической смеси EI-1 и EI-2 (450 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. Рацемическую смесь разделяли путем очистки методом хиральной ВЭЖХ и получали 150 мг соединения EI-1 и 160 мг соединения EI-2.

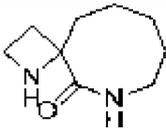
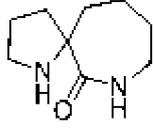
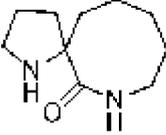
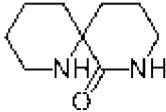
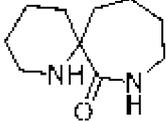
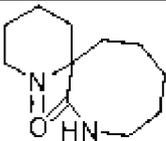
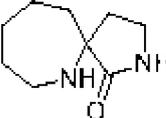
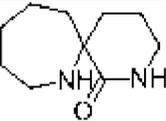
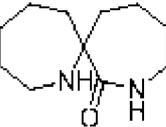
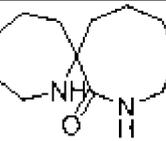
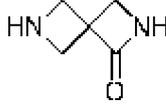
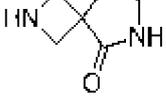
EI-1:  $^1\text{H}$ -ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,82 (с, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,34-3,26 (м, 2H), 3,06 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,78-1,54 (м, 4H), 1,40-1,38 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,29-1,21 (м, 1H). ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  153,1 [ $(\text{M}^++1)$ -Вос]. ВЭЖХ: 99,72%.

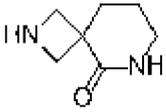
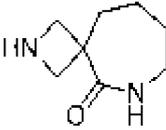
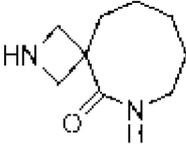
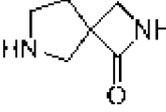
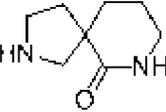
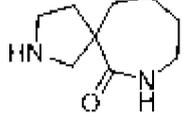
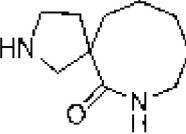
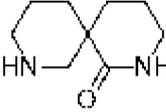
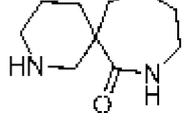
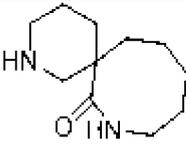
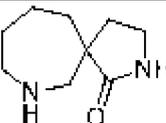
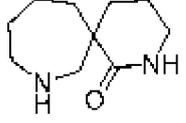
EI-2:  $^1\text{H}$ -ЯМР: (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$  7,82 (с, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,34-3,24 (м, 2H), 3,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,78-1,54 (м, 4H), 1,40-1,38 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,28-1,21 (м, 1H). ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  153,1 [( $M^+$ +1)-Boc]. ВЭЖХ: 99,77%.

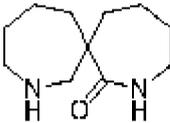
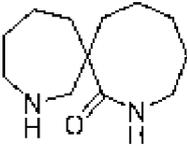
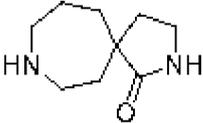
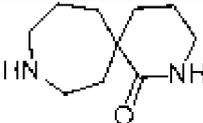
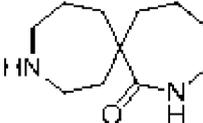
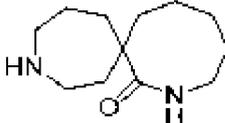
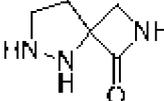
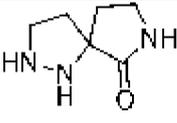
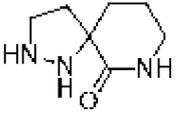
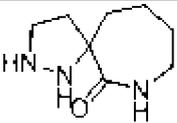
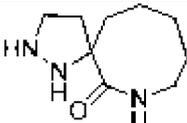
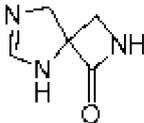
Следуя описанным выше методикам, получали или получают следующие соединения и их стереоизомеры. Специалисту в данной области техники следует понимать, что для представленных структур могут быть предусмотрены дополнительные диастереоизомеры и/или энантиомеры, которые включены в настоящий документ.

Таблица 1

Соединение	Структура
AA, AB	
AC, AD	
AE, AF	
AG, AH	
AI, AJ	
AK, AL	
AM, AN	
AO, AP	
AQ, AR	

AS, AT	
AU-1, AU-2	
AV, AW	
AX, AY	
AZ, BA	
BB, BC	
BD, BE	
BF, BG	
BH, BI	
BJ, BK	
BL, BM	
BN, BO	

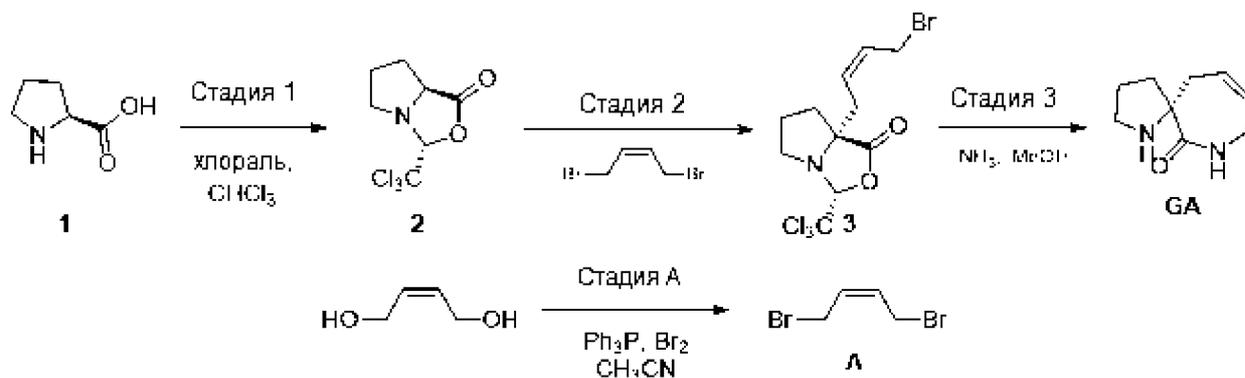
BP, BQ	
BR, BS	
BT, BU	
BV, BW	
BX, BY	
BZ, CA	
CB, CC	
CD, CE	
CF, CG	
CH, CI	
CP, CQ	
CR, CS	

CT, CU	
CV, CW	
CX, CY	
CZ, DA	
DB, DC	
DD, DE	
DF, DG	
DH, DI	
DJ, DK	
DL, DM	
DN, DO	
DP-1, DP-2	

DQ-1, DQ-2	
DR-1, DR-2	
DS-1, DS-2	
DT-1, DT-2	
DU-1, DU-2	
DV-1, DV-2	
DW-1, DW-2	
DX-1, DX-2	
DY-1, DY-2	

DZ-1, DZ-2	
EA-1, EA-2	
EB-1, EB-2	
EC-1, EC-2	
EF-1, EF-2	
EI-1, EI-2	
EU-1, EU-2	
EV-1, EV-2	

Синтез GA



Синтез (Z)-1,4-дибромбут-2-ена (A):

К перемешанному раствору соединения трифенилфосфана (100 г, 0,381 моль) в ACN (500 мл) при 0°C по каплям добавляли бром (19 мл, 0,381 моль), и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого, добавляли (Z)-бут-2-ен-1,4-диол (15 г, 0,381 моль), и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения А (26 г, неочищ.) в виде густого масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,03-5,86 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 4H).

Синтез (3R,7aS)-3-(трихлорметил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-1-она (2):

К перемешиваемому раствору соединения 1 (10,0 г, 91,2 ммоль) в хлороформе (400 мл) добавляли хлораль (26,5 г, 109 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 65°C в течение 16 ч (с использованием аппарата Дина-Старка). После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали с этанолом с получением соединения 2 (9,0 г, 42%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,23 (с, 1H), 4,11-4,08 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,20-2,18 (м, 1H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 1H).

Синтез (3R,7aR)-7a-((Z)-4-бромбут-2-ен-1-ил)-3-(трихлорметил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-1-она (3):

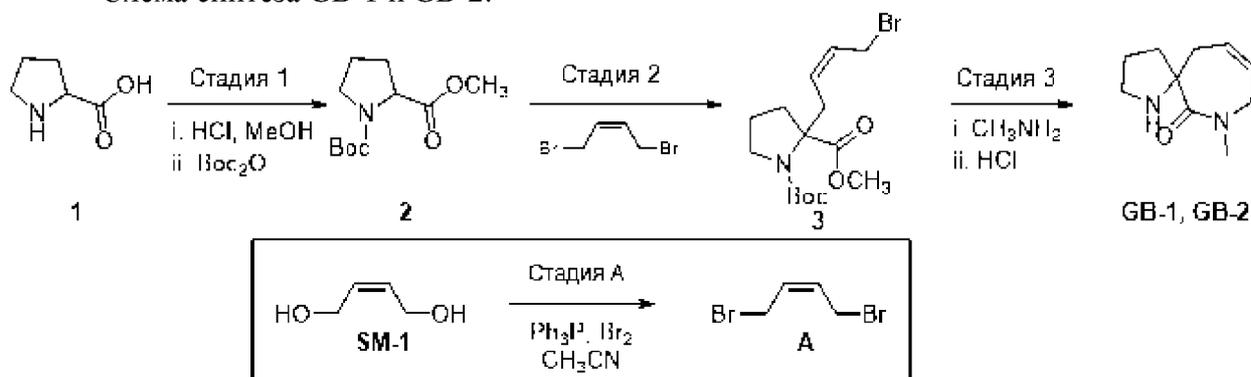
К перемешанному раствору соединения 2 (10,0 г, 40,8 ммоль) в THF (125 мл) при -78°C добавляли LDA (2M раствор в THF, 30,6 мл, 61,3 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. При -78°C по каплям добавляли соединение А (17,2 г, 81,7 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением соединения 3 (4,5 г, 29%) в виде густого масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  6,01-5,94 (м, 1H), 5,80-5,40 (м, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 4,0-3,96 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 2,80-2,59 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,06-1,90 (м, 2H).

Синтез (R)-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GA):

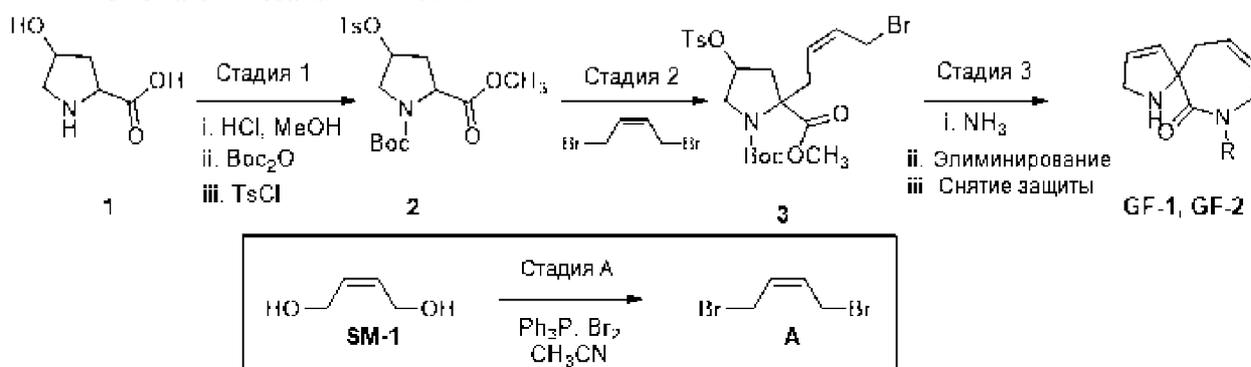
К перемешанному раствору соединения 3 (4,5 г, 12,0 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (70 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ) и последующего упаривания с получением остатка, растворяли в 2М HCl. Кислый слой промывали этилацетатом, а затем подщелачивали (pH 12) путем добавления твердого NaOH. Экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением соединения GA (1,0 г, 52,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,65 (с, 1H), 5,70-5,54 (м, 2H), 3,80-3,59 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 1H), 2,76 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,21-2,00 (м, 3H), 1,78-1,52 (м, 3H). ЖХ/МС (ESI): m/z 167 [M+1]. ВЭЖХ: 95,4%.

Схема синтеза GB-1 и GB-2:



Пролин (1) преобразовывали до его соответствующего сложного эфира и обрабатывали Voc<sub>2</sub>O с получением Int-2. Int-2 литировали и подвергали алкилированию 1,4-дибромбут-2-еном, который получали из дигидроксибут-2-ена, с получением Int-3. Int-3 циклизовали с использованием метиламина, а затем обрабатывали HCl, с получением после очистки методом хиральной препаративной хроматографии продуктов GB-1 и GB-2.

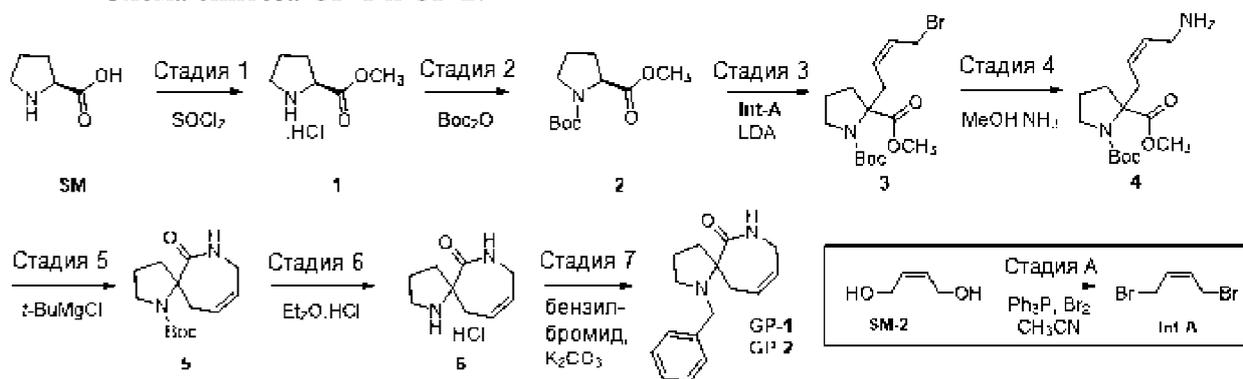
Схема синтеза GF-1 и GF-2:



Транс-4-гидрокси-L-пролин (1) эстерифицировали и обрабатывали Voc<sub>2</sub>O, а затем обрабатывали TsCl с получением Int-2. Int-2 алкилировали 1,4-дибромбут-2-еном (который получали из дигидроксибут-2-ена) с получением Int-3. Int-3 циклизовали с

использованием аммиака, а затем элиминировали, обрабатывали HCl и проводили препаративную чистку с получением GF-1 и GF-2.

Схема синтеза GP-1 и GP-2:



Синтез метил-L-пролината гидрохлорида (1):

К перемешанной суспензии L-пролина (SM) (200 г, 1,73 моль) в метаноле (1 л) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли тионилхлорид (249 мл, 3,47 моль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь доводили до к.т., и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях вакуума с получением соединения 1 в виде гидрохлорида (240 г, 83%) в виде не совсем белого липкого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,50 (ушир. с, 1H), 9,13 (ушир. с, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,26-3,11 (м, 2H), 2,28-2,20 (м, 1H), 2,05-1,83 (м, 3H).

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-(S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2):

К перемешиваемому раствору соединения 1 (240 г, 1,44 моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 л) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (503 мл, 3,62 моль), и перемешивали в течение 10 мин. При 0°C добавляли Vos<sub>2</sub>O (473 мл, 2,17 моль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (1 л) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×1 л). Объединенный органический слой промывали водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (1 л), соевым раствором (1 л). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали неочищенное вещество методом колоночной хроматографии, элюируя 20% EtOAc в *n*-гексане с получением соединения 2 (300 г, 90%) в виде густой жидкости. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,20-4,10 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 3H), 3,36-3,31 (м, 2H), 2,26-2,12 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 3H), 1,39, 1,32 (д, 9H).

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-(Z)-2-(4-аминобут-2-ен-1-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3):

К раствору диизопропиламина (36 мл, 0,26 моль) в THF (100 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 104 мл, 0,261 моль). После завершения добавления, температуру реакционной смеси повышали до -20°C и перемешивали в течение 30 минут. Снова охлаждали до -78°C, по каплям добавляли соединение 2 (40 г, 0,17 моль) в THF (100 мл), и перемешивали при -40°C в течение 30

минут. Снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , к реакционной смеси при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли Int-A (44,6 г, 0,209 моль). Реакционную смесь доводили до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 300$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения, которое очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 20%  $\text{EtOAc}$  в *n*-гексане с получением соединения 3 (18 г, 28%) в виде коричневой вязкой жидкости.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,94-5,73 (м, 2H), 4,30-4,03 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,55-3,40 (м, 2H), 2,87-2,64 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,87-1,70 (м, 2H), 1,38, 1,33 (2с, 9H).

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-(Z)-2-(4-бромбут-2-ен-1-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4):

К раствору соединения 3 (18 г, 0,049 моль) в метаноле (30 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (7M раствор, 100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением соединения 4 (8 г, 54%) в виде густой жидкости.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,85 (ушир. д,  $J=1,6$  Гц, 2H), 5,84-5,50 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,54-3,38 (м, 2H), 3,38-3,23 (м, 2H), 2,81-2,62 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,10-1,87 (м, 2H), 1,84-1,71 (м, 2H), 1,38, 1,33 (2с, 9H).

Синтез *трет*-бутил-6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-карбоксилата (5):

К перемешиваемому раствору соединения 4 (14 г, 0,046 моль) в THF (140 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли *трет*-BuMgCl (1M раствор в THF, 140,9 мл, 0,140 моль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 200$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением соединения 5 (9 г, 72%) в виде светло-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,60, 7,43 (2с, 1H), 6,11-5,88 (м, 2H), 3,76 (ушир. д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 3,50-3,34 (м, 3H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,16-1,94 (м, 2H), 1,91-1,69 (м, 3H), 1,37 (с, 9H); ЖХ/МС ( $m/z$ ): 167,0 [ $(\text{M}^++1)$ ]-Вос].

Синтез 1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она гидрохлорида (6):

К раствору соединения 5 (1 г, 0,0037 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота добавляли HCl (2M раствор в диэтиловом эфире, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушили в условиях вакуума с получением соединения 6 (750 мг, 98%) в виде гигроскопичного белого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,66 (ушир. с, 1H), 8,78 (ушир. с, 1H), 8,45 (ушир. д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 5,86-5,60 (м, 2H), 4,05-

3,88 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,21 (ушир. с, 2H), 2,62 (ушир. с, 2H), 2,38-2,26 (м, 1H), 2,19-1,97 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 1H).

Синтез 1-бензил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GP-1 и GP-2):

К раствору соединения 6 (1 г, 4,95 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли  $K_2CO_3$  (2 г, 14,85 ммоль) и бензилбромид (0,87 мл, 7,42 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 100$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 2% MeOH в  $CH_2Cl_2$  с получением смеси GP-1 и GP-2 (1 г, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества. Смесь GP-1 и GP-2 (1 г) разделяли путем очистки методом прямофазной хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GP-1 (210 мг) в виде белого твердого вещества и GP-2 (230 мг) в виде белого твердого вещества.

GP-1:

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,40 (ушир. т,  $J=4,1$  Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,22-7,16 (м, 1H), 5,88-5,75 (м, 2H), 3,88 (д,  $J=13,9$  Гц, 1H), 3,81-3,60 (м, 3H), 2,74-2,62 (м, 3H), 2,24-2,13 (м, 2H), 1,81-1,61 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  257,1 [ $M^++1$ ]

ВЭЖХ: 99,27%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IA (250\*4,6 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: IPA

А:В=95:05; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 10,278

GP-2:

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,40 (ушир. с, 1H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,23-7,14 (м, 1H), 5,89-5,72 (м, 2H), 3,88 (д,  $J=13,9$  Гц, 1H), 3,81-3,59 (м, 3H), 2,75-2,61 (м, 3H), 2,26-2,11 (м, 2H), 1,81-1,60 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  257,1 [ $M^++1$ ]

ВЭЖХ: 99,77%

Хиральная ВЭЖХ: 99,36%

Колонка: CHIRALPAK IA (250\*4,6 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: IPA

А:В=95:05; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 12,387

Промежуточное соединение:

Синтез (Z)-1,4-дибромбут-2-ена (Int-A):

К перемешиваемому раствору  $\text{PPh}_3$  (100 г, 0,381 моль) в ацетонитриле (500 мл) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли бром (19,6 мл, 0,381 моль), и перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси при  $0^\circ\text{C}$  добавляли (Z)-бут-2-ен-1,4-диол (33,5 г, 0,381 моль), и перемешивали реакционную смесь при  $50^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь доводили до к.т., разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 500$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5%  $\text{EtOAc}$  в н-гексане с получением Int-A (23 г, 28%) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  5,89-5,81 (м, 2H), 4,28-4,21 (м, 4H).

Схема синтеза GH-1 и GH-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 6 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 6 и Int-A).

Синтез 1-изобутирил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GH-1 и GH-2):

К раствору соединения 6 (1,2 г, 5,94 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,5 мл, 17,8 ммоль) и изомасляный ангидрид (1,4 мл, 8,91 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с нейтральным оксидом алюминия, элюируя 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением смеси GH-1 и GH-2 (1 г, 71%) в виде вязкой жидкости. Смесь GH-1 и GH-2 (1 г) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GH-1 (198 мг) в виде желтой вязкой жидкости и GH-2 (178 мг) в виде желтой вязкой жидкости.

GH-1:

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,37 (ушир. д,  $J=4,6$  Гц, 1H), 6,15-5,96 (м, 2H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,43-3,32 (м, 2H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,01-1,86 (м, 4H), 1,83-1,75 (м, 1H), 0,98 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,93 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  237,1 [ $\text{M}^++1$ ]

ВЭЖХ: 98,48%

Хиральная ВЭЖХ: 100,00%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:IPA:MeOH (80:10:10)

А:В=50:50; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 11,517

ГН-2:

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,38 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 6,17-5,94 (м, 2H), 3,94-3,83 (м, 1H), 3,67-3,49 (м, 2H), 3,43-3,33 (м, 2H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,03-1,86 (м, 4H), 1,84-1,76 (м, 1H), 0,99 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,94 (д, J=6,8 Гц, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 237,1 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 99,87%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

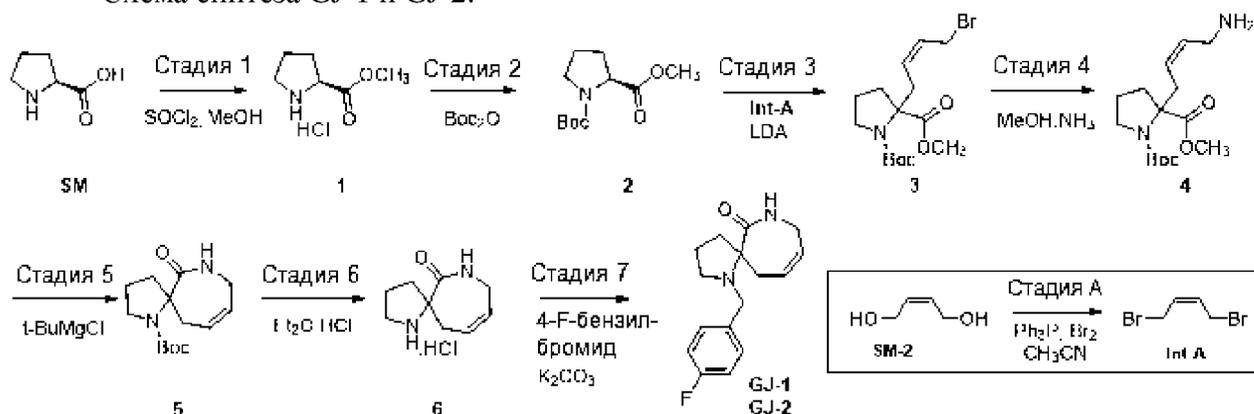
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:IPA:MeOH (80:10:10)

А:В=50:50; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 21,881

Схема синтеза GJ-1 и GJ-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 6 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 6 и Int-A).

Синтез 1-(4-фторбензил)-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GJ-1 и GJ-2):

К раствору соединения 6 (400 мг, 0,0019 моль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (819 мг, 0,0059 моль) и 4-фторбензилбромид (0,29 мл, 0,0020 моль), и перемешивали в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество промывали 20% Et<sub>2</sub>O в н-пентане и сушили с получением смеси GJ-1 и GJ-2 (420 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества. Смесь GJ-1 и GJ-2 (420 мг) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GJ-1 (160 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества и GJ-2 (145 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

GJ-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  7,43-7,32 (м, 3H), 7,15-7,05 (м, 2H), 5,89-5,70 (м, 2H), 3,89 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,72-3,64 (м, 3H), 2,74-2,57 (м, 3H), 2,22-2,09 (м, 2H), 1,79-1,60 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 275,2 [M++1]

ВЭЖХ: 97,87%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IC3 (150×4,6 мм) 3,0 мкм

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=90:10; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 6,542

GJ-2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  7,44-7,32 (м, 3H), 7,16-7,04 (м, 2H), 5,87-5,72 (м, 2H), 3,89 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,76-3,56 (м, 3H), 2,74-2,57 (м, 3H), 2,25-2,09 (м, 2H), 1,85-1,57 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 275,2 [M++1]

ВЭЖХ: 97,67%

Хиральная ВЭЖХ: 100,00%

Колонка: CHIRALPAK IC3 (150×4,6 мм) 3,0 мкм

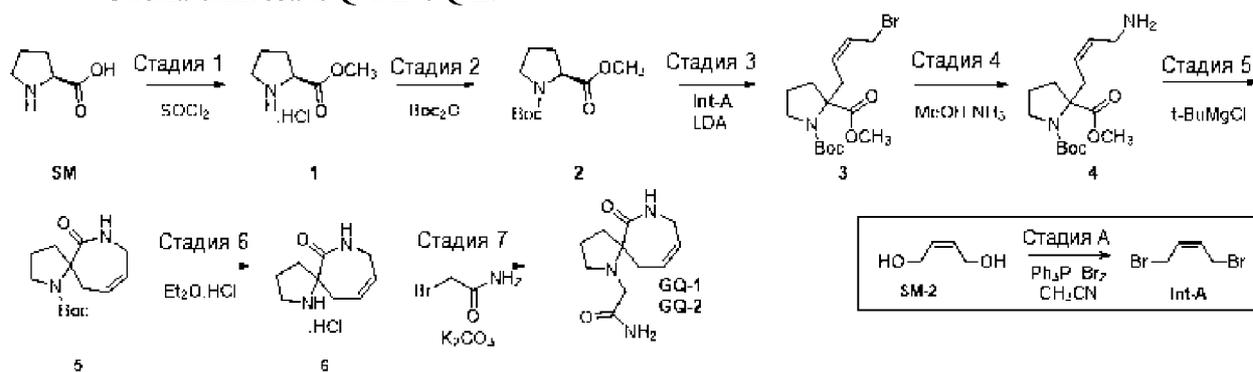
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=90:10; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 7,198

Схема синтеза GQ-1 и GQ-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 6 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 6 и Int-A, соответственно).

Синтез 2-(6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-ил)ацетамида (GQ-1 и GQ-2):

К раствору соединения 6 (1 г, 4,95 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 г, 14,85 ммоль) и 2-бромацетамид (681 мг, 7,40 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления.

Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением смеси GQ-1 и GQ-2 (800 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. Смесь GQ-1 и GQ-2 (800 мг) разделяли путем очистки методом прямофазной хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GQ-1 (190 мг) в виде белого твердого вещества и GQ-2 (208 мг) в виде белого твердого вещества.

## GQ-1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41 (ушир. д, J=6,8 Гц, 2H), 7,03 (ушир. с, 1H), 5,81-5,60 (м, 2H), 3,81-3,68 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,27 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,00 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,85-2,75 (м, 2H), 2,52 (ушир. с, 1H), 2,15-2,03 (м, 2H), 1,87-1,62 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 224,0 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 97,17%

Хиральная ВЭЖХ: 100,00%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*3 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=40:60; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 9,562

## GQ-2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 7,03 (ушир. с, 1H), 5,81-5,65 (м, 2H), 3,82-3,69 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,27 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,00 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,86-2,74 (м, 2H), 2,52 (ушир. с, 1H), 2,16-2,05 (м, 2H), 1,89-1,62 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 224,0 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 98,61%

Хиральная ВЭЖХ: 100,00%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*3 мкм)

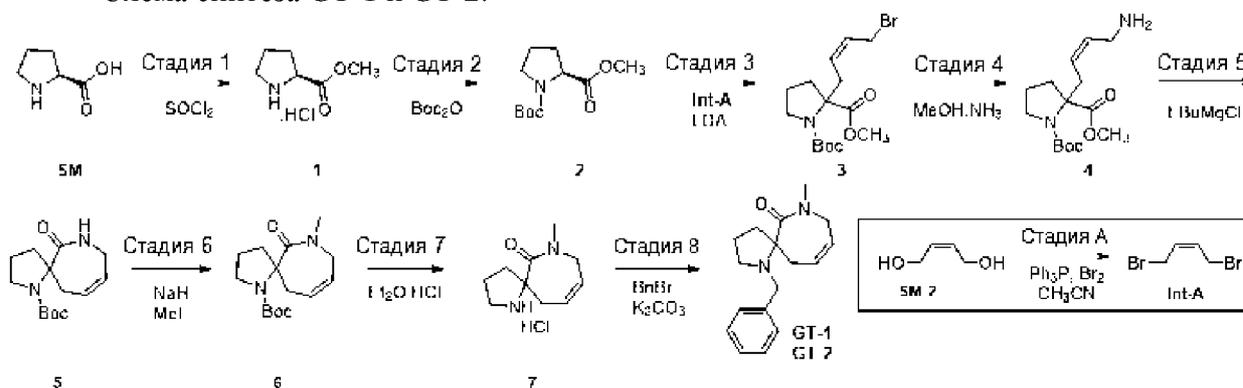
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=40:60; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 13,388

Схема синтеза GT-1 и GT-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 5 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 5 и Int-A, соответственно).

Синтез *трет*-бутил-7-метил-6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-карбоксилата (6):

К перемешанному раствору соединения 5 (2 г, 7,51 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaN (50% суспензия в минеральном масле, 270 мг, 11,2 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли метилйодид (0,92 мл, 15,03 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), гасили добавлением воды со льдом (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 6 (1,5 г), которое переносили на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки.

Синтез 7-метил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она гидрохлорид (7):

К перемешанному раствору соединения 6 (1,5 г, 5,375 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли HCl (2M раствор в диэтиловом эфире, 10 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях вакуума с получением соединения 7 (1 г, 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Синтез 1-бензил-7-метил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GT-1 и GT-2):

К смеси соединения 7 (1 г, 4,62 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 г, 13,8 ммоль) и бензилбромид (0,29 мл, 5,54 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), разбавляли водой со льдом (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5% EtOAc в н-гексане и сушили с получением смеси GT-1 и GT-2 (750 мг, 62%) в виде вязкой жидкости. Смесь GT-1 и GT-2 (750 мг) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GT-1 (210 мг) в виде вязкой жидкости и GT-2 (250 мг) в виде вязкой жидкости.

GT-1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35-7,26 (м, 4H), 7,23-7,16 (м, 1H), 5,87-5,75 (м, 2H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,62 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,72-2,61 (м, 3H), 2,31-2,17 (м, 2H), 1,80-1,57 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 271,2 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 99,56%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IG (150\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (80:20)

А:В=60:40; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 5,534

GT-2

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,37-7,25 (м, 4H), 7,23-7,16 (м, 1H), 5,89-5,75 (м, 2H), 4,26-4,15 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,62 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,72-2,62 (м, 3H), 2,31-2,17 (м, 2H), 1,81-1,58 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  271,3 [ $\text{M}^++1$ ]

ВЭЖХ: 98,66%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IG (150\*4,6 мм\*5 мкм)

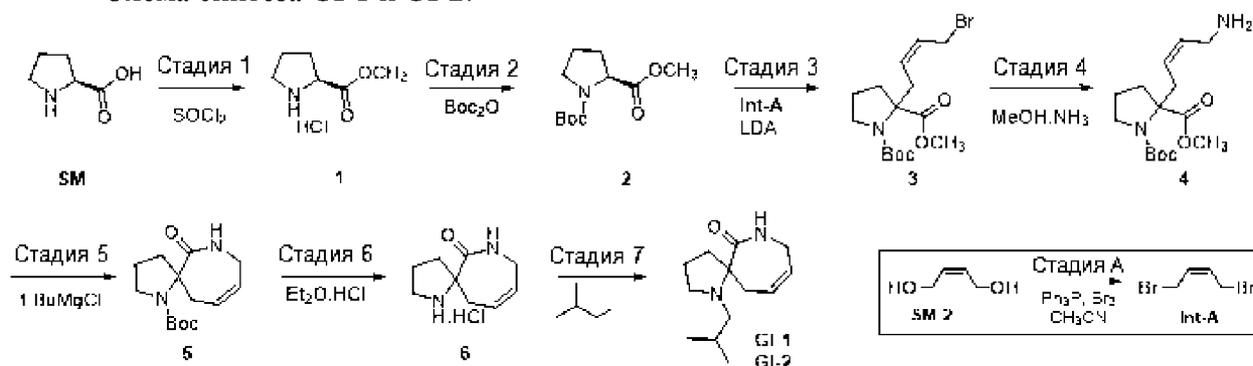
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (80:20)

А:В=60:40; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 6,101

Схема синтеза GI-1 и GI-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 6 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 6 и Int-A, соответственно).

Синтез 1-изобутил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GI-1 и GI-2):

К раствору соединения 6 (800 мг, 3,96 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,63 г, 11,8 ммоль), и перемешивали в течение 20 минут. При 0°C добавляли изобутилийодид (1,04 мл, 5,94 ммоль), и продолжали перемешивание при к.т. в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением смеси GI-1 и GI-2 (600 мг, 68%) в виде вязкой жидкости. Смесь GI-1 и GI-2 (1,05 г, 2 партии) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GI-1 (199 мг) в виде бесцветной вязкой жидкости и GI-2 (184 мг) в виде бесцветной вязкой жидкости.

GI-1

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,28 (ушир. с, 1H), 5,92-5,73 (м, 2H), 3,79-3,64 (м, 1H), 3,61-3,49 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,24 (дд,  $J=9,0$ ,

12,4 Гц, 1H), 2,13-2,06 (м, 1H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,80-1,50 (м, 4H), 0,84 (дд, J=0,9, 6,5 Гц, 6H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 223,0 [M++1]

ВЭЖХ: 96,49%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*3 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: IPA

А:В=95:05; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 15,820

GI-2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,29 (ушир. с, 1H), 5,92-5,74 (м, 2H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 1H), 2,96-2,91 (м, 1H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,24 (дд, J=9,0, 12,4 Гц, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,78-1,53 (м, 4H), 0,84 (дд, J=0,9, 6,6 Гц, 6H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 223,1 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 95,27%

Хиральная ВЭЖХ: 99,49%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*3 мкм)

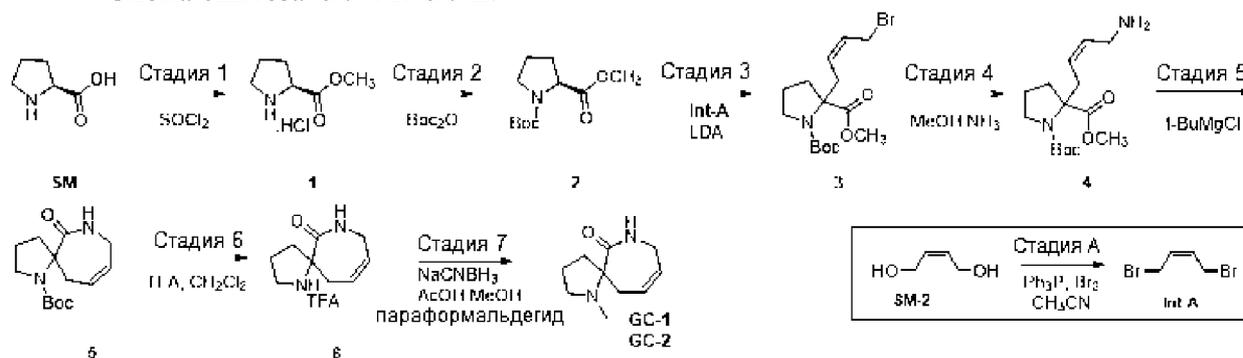
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: IPA

А:В=95:05; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 21,641

Схема синтеза GC-1 и GC-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 5 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 5 и Int-A, соответственно).

Синтез 1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-он-2,2,2-трифторацетальдегида (6):

К раствору соединения 5 (2 г, 7,51 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (5,95 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали с Et<sub>2</sub>O, сушили в условиях вакуума с получением

соединения 6 (1,5 г) и переносили на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки.

Синтез 1-метил-1,7-диаза Spiro[4.6]ундец-9-ен-6-она (GC-1 и GC-2):

К раствору соединения 6 (1,5 г, 5,35 ммоль) и параформальдегида (241 мг, 8,03 ммоль) в метаноле (20 мл) при к.т. добавляли уксусную кислоту (0,096 мл, 1,60 ммоль), и перемешивали в течение 45 минут. Порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,012 г, 16,0 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли водным NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением смеси GC-1 и GC-2 (750 мг, 77%). Смесь GC-1 и GC-2 (750 мг) разделяли путем очистки методом прямофазной хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GC-1 (132 мг) в виде темно-коричневой вязкой жидкости и GC-2 (130 мг) в виде темно-коричневой вязкой жидкости.

GC-1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (ушир. с, 1H), 5,84-5,73 (м, 2H), 3,83-3,70 (м, 1H), 3,59-3,47 (м, 1H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,19-2,11 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,77-1,59 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 181,0 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 99,28%

Хиральная ВЭЖХ: 100,00%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (80:20)

А:В=80:20; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 15,562

GC-2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (ушир. с, 1H), 5,85-5,72 (м, 2H), 3,85-3,71 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,19-2,10 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,77-1,58 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 181,0 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 99,19%

Хиральная ВЭЖХ: 98,01%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

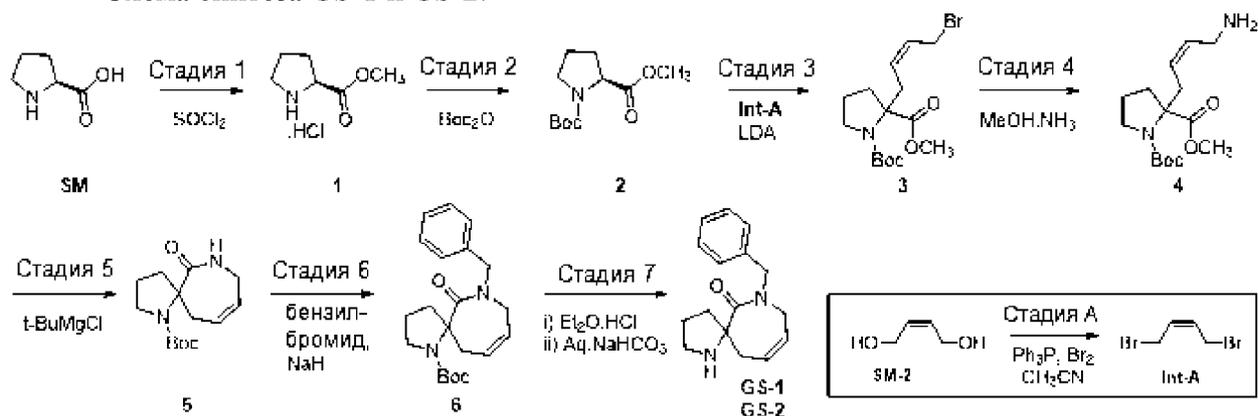
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (80:20)

А:В=80:20; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 17,034

## Схема синтеза GS-1 и GS-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 5 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 5 и Int-A, соответственно).

Синтез *трет*-бутил-7-бензил-6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-карбоксилата (6):

К перемешанной суспензии NaH (50% суспензия в минеральном масле, 135 мг, 5,6 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли соединение 5 (1 г, 3,7 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли бензилбромид (0,53 мл, 4,5 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), гасили добавлением воды со льдом (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях вакуума с получением соединения 6 (750 мг, 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34-7,22 (м, 5H), 6,08-5,88 (м, 2H), 4,83-4,62 (м, 1H), 4,56-4,39 (м, 2H), 4,11-3,95 (м, 1H), 3,77-3,47 (м, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,23-2,04 (м, 2H), 1,80 (ушир. с, 2H), 1,44, 1,29 (2с, 9H).

Синтез 7-бензил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GS-1 и GS-2):

К раствору соединения 6 (1,5 г, 4,2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли HCl (2M раствор в диэтиловом эфире, 10 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc (50 мл), при 0°C по каплям добавляли saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), и корректировали до pH 7-8. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), органический слой экстрагировали, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением смеси GS-1 и GS-2 (750 мг, 62%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Смесь GS-1 и GS-2 (750 мг) разделяли путем очистки методом прямофазной хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GS-1 (210 мг) в виде белого твердого вещества и GS-2 (190 мг) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости.

## GS-1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35-7,29 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 2H), 5,64 (д, J=1,1 Гц, 2H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,57-4,50 (м, 1H), 4,13-3,94 (м, 2H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,45-2,21 (м, 3H), 1,87-1,66 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 257,2 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 99,24%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (80:20)

А:В=75:25; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 7,914

## GS-2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,36-7,29 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 5,67-5,61 (м, 2H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,58-4,50 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,85-2,77 (м, 1H), 2,42-2,21 (м, 3H), 1,83-1,65 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 257,2 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 99,60%

Хиральная ВЭЖХ: 98,92%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

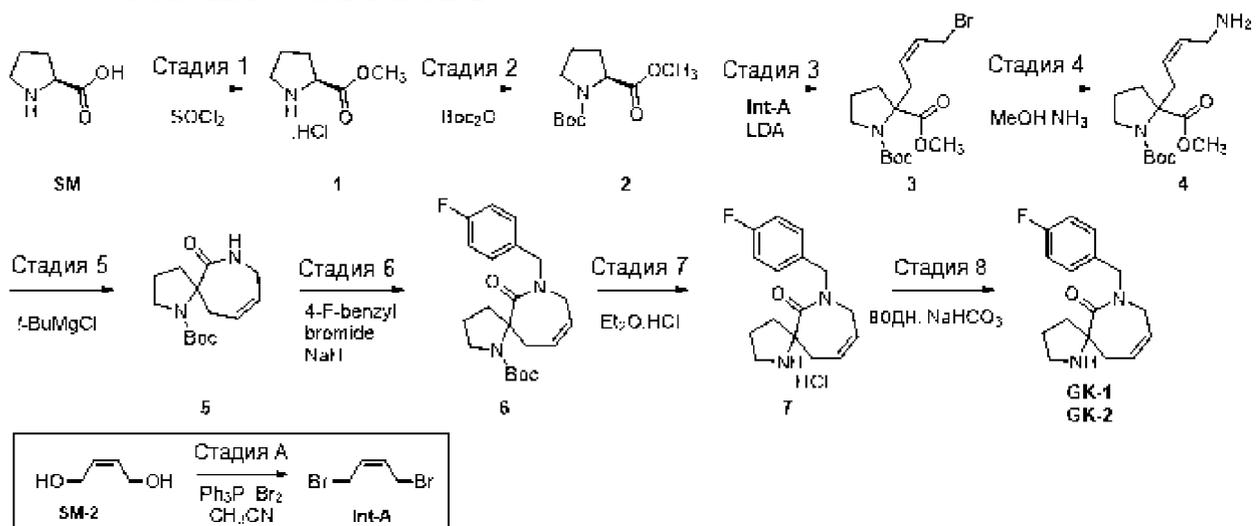
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (80:20)

А:В=75:25; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 9,178

Схема синтеза GK-1 и GK-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 5 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 5 и Int-A, соответственно).

Синтез *трет*-бутил-7-(4-фторбензил)-6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-

карбоксилата (6):

К перемешанному раствору соединения 5 (700 мг, 2,63 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaNH (50% суспензия в минеральном масле, 189 мг, 39,4 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 4-фторбензилбромид (0,49 мл, 39,4 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), гасили добавлением воды со льдом (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 2% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и сушили с получением соединения 6 (900 мг, 91%) в виде вязкой жидкости. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,55-7,47 (м, 2H), 7,42-7,28 (м, 2H), 6,10-5,91 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,54-4,44 (м, 2H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,80-3,54 (м, 1H), 3,39 (ушир. т, J=6,5 Гц, 2H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,80 (ушир. с, 2H), 1,41, 1,30 (2с, 9H).

ЖХ/МС (m/z): 275,0 [(M<sup>+</sup>+1)-Вос].

Синтез 7-(4-фторбензил)-1,7-диазаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она гидрохлорида (7):

К раствору соединения 6 (900 мг, 2,40 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли HCl (2M раствор в диэтиловом эфире, 5 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях вакуума с получением соединения 7 (659 мг, неочищ.), и переносили неочищенное вещество на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки.

Синтез 7-(4-фторбензил)-1,7-диазаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GK-1 и GK-2):

К раствору соединения 7 (659 мг, 2,40 ммоль) в EtOAc (50 мл) при 0°C по каплям добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и корректировали до pH 7-8. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), органический слой экстрагировали, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением смеси GK-1 и GK-2 (600 мг, 91%). Смесь GK-1 и GK-2 (600 мг) разделяли путем очистки методом прямофазной хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GK-1 (202 мг) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости и GK-2 (160 мг) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости.

GK-1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,25-7,19 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 5,66-5,57 (м, 2H), 4,63-4,56 (м, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,22-4,13 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 2H), 1,76-1,60 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 275,2 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 98,94%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IA (250×4,6 мм) 5 мкм

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: EtOH

А:В=80:20; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 7,037

GK-2

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,27-7,19 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 5,70-5,54 (м, 2H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,22-4,10 (м, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 2H), 1,78-1,59 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  275,2 [ $\text{M}^++1$ ]

ВЭЖХ: 98,57%

Хиральная ВЭЖХ: >99%

Колонка: CHIRALPAK IA (250×4,6 мм) 5 мкм

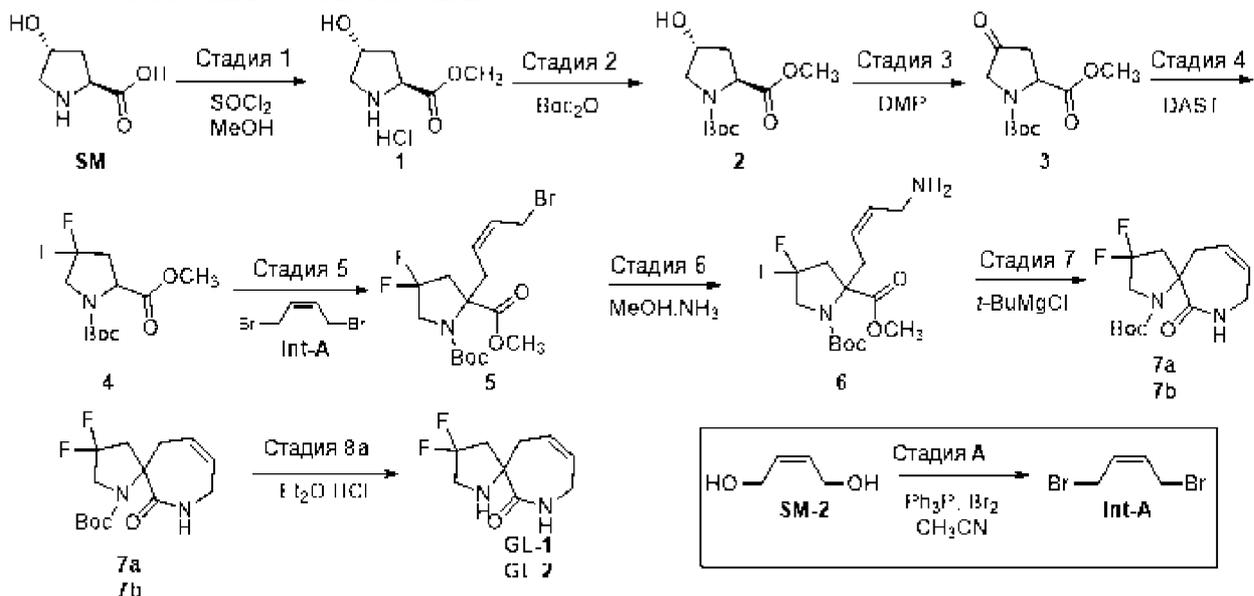
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: EtOH

А:В=80:20; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 8,549

Схема синтеза GL-1 и GL-2:



Синтез метил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида (1):

К перемешиваемой суспензии (2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (SM) (100 г, 0,762 моль) в метаноле (1 л) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (100 мл, 1,372 моль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушили в условиях вакуума с получением соединения 1 (130 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,57 (ушир. с, 1H), 4,51-4,38 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,34 (ушир. д,  $J=4,3$  Гц, 2H), 3,08 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H).

ЖХ/МС:  $m/z$  145,9 [ $M^+ + 1 - HCl$ ].

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (2):

К раствору соединения 1 (130 г, 0,716 моль) в  $CH_2Cl_2$  (1,2 л) при 0°C добавляли  $Et_3N$  (301 мл, 2,14 моль), и перемешивали в течение 15 минут. При 0°C по каплям добавляли  $Woc_2O$  (197 мл, 0,859 моль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь разбавляли водой со льдом (500 мл) и экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (3×400 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 30%  $EtOAc$  в *n*-гексане с получением соединения 2 (161 г, 91%) в виде вязкой жидкости.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  5,08 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,28-4,17 (м, 2H), 3,67-3,61 (м, 3H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,41, 1,31 (2с, 9H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  145,9 [ $(M^+ + 1) - Woc$ ].

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (3):

К перемешиваемому раствору соединения 2 (5 г, 20,3 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (100 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли перйодинан Десс-Мартина (25,9 г, 61,15 ммоль) и  $NaHCO_3$  (3,51 г, 40,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили раствором гипосульфита и промывали водным  $NaHCO_3$ . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 10%  $EtOAc$  в *n*-гексане с получением соединения 3 (4 г, 91%) в виде бесцветной маслянисто вязкой жидкости.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,52 (т,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,83-4,70 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,34-3,28 (м, 1H), 1,54 (с, 9H).

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (4):

К перемешиваемому раствору соединения 3 (4,5 г, 18,5 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли DAST (5,9 г, 37,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом и экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (2×100 мл). Объединенный органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 10%  $EtOAc$  в *n*-гексане с получением соединения 4 (4 г, 81%) в виде бесцветной маслянисто вязкой жидкости.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,61-4,40 (м, 1H), 3,93-3,71 (м, 5H), 2,82-2,60 (м, 1H), 2,55-2,37 (м, 1H), 1,47, 1,43 (2с, 9H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  166,1 [ $(M^+ + 1) - Woc$ ].

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-(*Z*)-2-(4-бромбут-2-ен-1-ил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (5):

К перемешиваемому раствору соединения 4 (4 г, 15,1 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли LiHMDS (1M в THF, 18 мл, 18,0 ммоль). Добавляли раствор Int-A (3,8 г, 18,0 ммоль) в THF, и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением водного NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и экстрагировали EtOAc (2×100 л). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 20% EtOAc в н-гексане с получением соединения 5 (2,5 г, 42%) в виде бесцветной вязкой жидкости.

ЖХ/МС (ESI): m/z 298,1 [(M<sup>+</sup>+1)-Вос].

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-(*Z*)-2-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (6):

К раствору соединения 5 (2,5 г, 6,29 ммоль) в MeOH (2 мл) в герметизированной пробирке при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (7н раствор, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии в нейтральным оксидом алюминия, элюируя 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением соединения 6 (2 г, 95%) в виде вязкой жидкости.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,09-5,54 (м, 2H), 4,25-3,70 (м, 7H), 3,25-2,69 (м, 2H), 2,66-2,47 (м, 2H), 1,45, 1,44 (2с, 9H).

Синтез *трет*-бутил-3,3-дифтор-6-оксо-1,7-диазаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-карбоксилата (7):

К перемешиваемому раствору соединения 6 (2 г, 5,97 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли *трет*-BuMgCl (1M раствор в THF, 17 мл, 17,0 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением водного NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 л). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением соединения 7 (1,2 г, 66%) в виде густой вязкой желтой жидкости. Соединение 7 (1,2 г) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением соединения 7a (400 мг) в виде желтой вязкой жидкости и соединения 7b (400 мг) в виде желтой вязкой жидкости.

Соединение 7a

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,15-6,02 (м, 2H), 5,94 (ушир. с, 1H), 4,21-3,73 (м, 3H), 3,64-3,45 (м, 2H), 2,78-2,57 (м, 1H), 2,50-2,24 (м, 2H), 1,47 (ушир. с, 9H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 303,0 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 95,76%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IE (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: EtOH

А:В=70:30; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 5,959

Соединение 7b

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,19-5,95 (м, 3H), 4,21-3,81 (м, 3H), 3,63-3,25 (м, 2H), 2,77-2,56 (м, 1H), 2,53-2,28 (м, 2H), 1,47 (ушир. с, 9H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 303,1 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 97,80%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IE (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: EtOH

А:В=70:30; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 7,510

Синтез 3,3-дифтор-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GL-1):

К раствору соединения 7a (300 мг, 0,99 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 0°С добавляли TFA (0,38 мл, 4,96 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением водного NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением с получением GL-1 (171 мг, 85%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (ушир. с, 1H), 5,73-5,64 (м, 1H), 5,62-5,54 (м, 1H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,71-3,61 (м, 1H), 3,41 (ушир. с, 1H), 3,21-3,01 (м, 2H), 2,93-2,82 (м, 1H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 1H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 203,0 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 97,34%

Хиральная ВЭЖХ: 98,09%

Колонка: CHIRALPAK IA (250\*4,6 мм\*3 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=75:25; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 7,630

Синтез 3,3-дифтор-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GL-2):

К раствору соединения 7b (400 мг, 1,32 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) при 0°С добавляли TFA (0,5 мл, 6,62 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч. После расходования исходного

вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением водного  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 100$  мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением с получением GL-2 (174 мг, 65%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,83 (ушир. с, 1H), 5,73-5,65 (м, 1H), 5,63-5,53 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 1H), 3,73-3,62 (м, 1H), 3,40 (ушир. с, 1H), 3,22-3,02 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,45-2,28 (м, 2H), 2,22-2,07 (м, 1H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  203,0 [ $\text{M}^++1$ ]

ВЭЖХ: 98,82%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IA (250\*4,6 мм\*3 мкм)

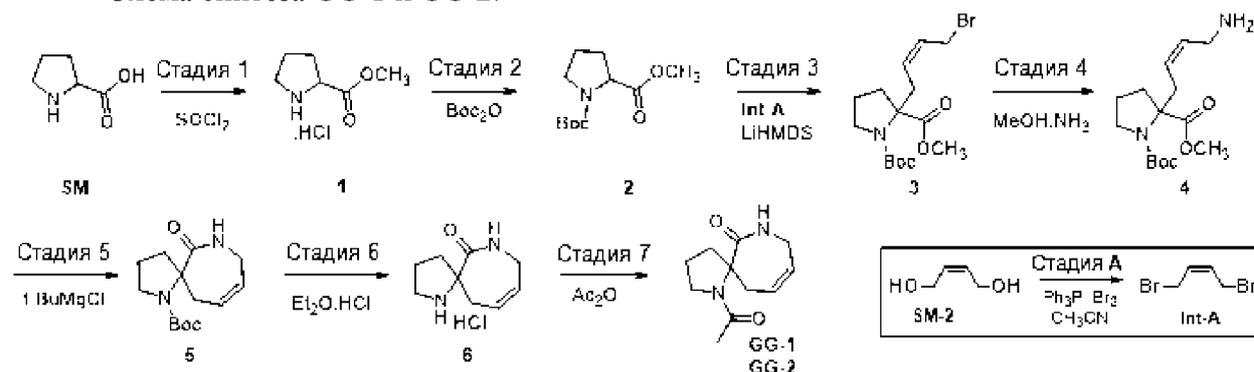
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=75:25; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 6,987

Схема синтеза GG-1 и GG-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 6 и Int-A была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 6 и Int-A, соответственно).

Синтез 1-ацетил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GG-1 и GG-2):

К перемешиваемому раствору соединения 6 (1,5 г, 3,65 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,56 мл, 5,63 ммоль) и уксусный ангидрид (0,35 мл, 3,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением смеси GG-1 и GG-2 (700 мг, 2 партии) в виде желтого полутвердого вещества. Смесь GG-1 и GG-2 (700 мг) очищали путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GG-1 (135 мг) в виде бесцветной вязкой жидкости и GG-2 (160 мг) в виде бесцветной вязкой жидкости.

GG-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,42 (ушир. д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,09-5,94 (м, 2H), 3,85 - 3,78 (м, 1H), 3,57-3,34 (м, 4H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 6H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  209,0 [ $M^++1$ ]

ВЭЖХ: 98,50%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALART SA (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: *n*-гексан

Подвижная фаза: В: EtOH: MeOH (50:50)

А:В=45:55; Скорость потока: 0,7 мл/мин

Время удерживания: 4,416

GG-2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,42 (ушир. д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,10-5,94 (м, 2H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,57-3,34 (м, 4H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,92-1,79 (м, 6H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  209,0 [ $M^++1$ ]

ВЭЖХ: 96,26%

Хиральная ВЭЖХ: 98,83%

Колонка: CHIRALART SA (250\*4,6 мм\*5 мкм)

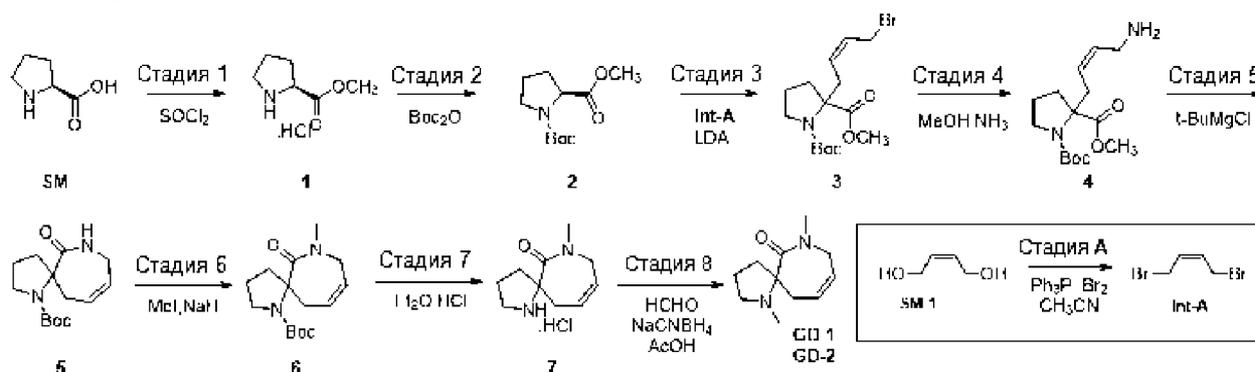
Подвижная фаза: А: *n*-гексан

Подвижная фаза: В: EtOH: MeOH (50:50)

А:В=45:55; Скорость потока: 0,7 мл/мин

Время удерживания: 4,873

Схема синтеза GD-1 и GD-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 5 была рассмотрена в рамках синтеза GP-1 и GP-2 (как для соединения 5).

Синтез *трет*-бутил-7-метил-6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-карбоксилата (6):

К перемешанному раствору соединения 5 (2 г, 7,51 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaH (50% суспензия в минеральном масле, 270 мг, 11,2 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли метилиодид (0,92 мл, 15,03 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), гасили добавлением воды со льдом (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях

пониженного давления с получением соединения 6 (1,5 г), которое переносили на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки.

Синтез 7-метил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она гидрохлорида (7):

К перемешанному раствору соединения 6 (1,5 г, 5,375 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли  $\text{HCl}$  (2М раствор в диэтиловом эфире, 10 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушили в условиях вакуума с получением соединения 7 (1 г, 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Синтез 1-бензил-7-метил-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GD-1 и GD-2):

К раствору соединения 7 (1,9 г, 8,83 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли параформальдегид (795 мг, 26,5 ммоль),  $\text{AcOH}$  (0,15 мл, 2,65 ммоль) и  $\text{NaCNBH}_3$  (1,66 г, 26,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), охлаждали до комнатной температуры, и выпаривали летучие вещества. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали 10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением смеси GD-1 и GD-2 (1 г) в виде густой жидкости. Смесь GD-1 и GD-2 (1 г) разделяли очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, а затем очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением GD-1 (65 мг) в виде густой жидкости и GD-2 (60 мг) в виде густой жидкости.

GD-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,87-5,65 (м, 2H), 4,43-4,28 (м, 1H), 3,79-3,65 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,81-2,67 (м, 2H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,32-2,21 (м, 4H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,78-1,48 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  195,0 [ $\text{M}^+ + 1$ ]

ВЭЖХ: 99,40%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250×4,6 мм×5,0 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: IPA

А:В=95:05; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 14,940 мин

GD-2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,86-5,67 (м, 2H), 4,40-4,26 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,81-2,65 (м, 2H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,31-2,24 (м, 4H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,79-1,54 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  195,0 [ $\text{M}^+ + 1$ ]

ВЭЖХ: 99,79%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250×4,6 мм×5,0 мкм)

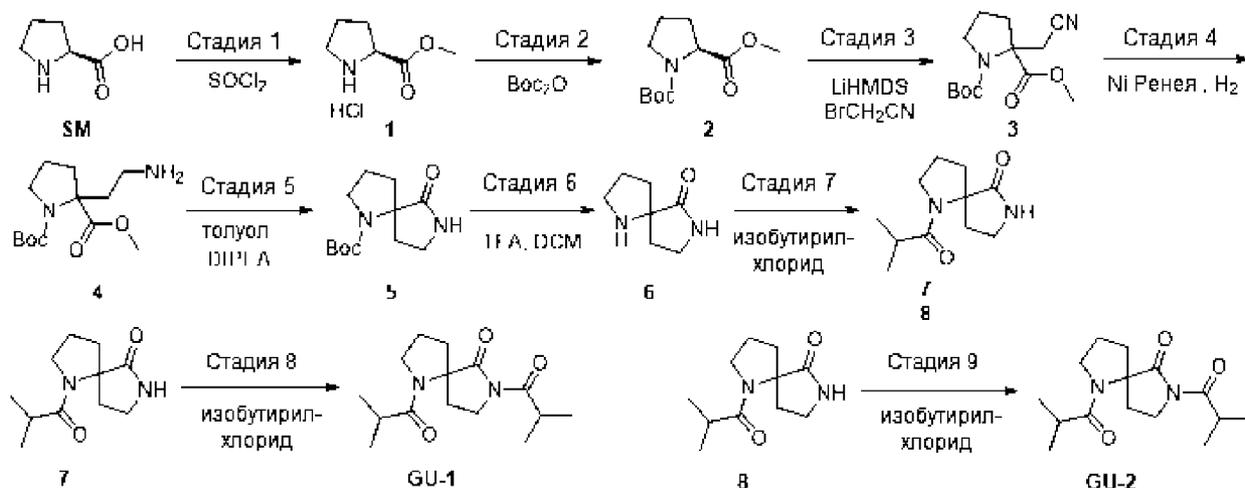
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: IPA

А:В=95:05; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 20,082 мин

Схема синтеза GU-1 и GU-2:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 2 была рассмотрена в рамках синтеза GG-1 и GG-2 (как для соединения 2).

Синтез 1-(*tert*-бутил)-2-метил-2-(цианометил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3):

К перемешанному раствору соединения 2 (20,0 г, 93,4 ммоль) в THF (150 мл) при -78°C добавляли LiHMDS (140 мл, 140 ммоль), и перемешивали в течение 30 мин. При -78°C добавляли бромацетонитрил (12,3 мл, 102 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с использованием 40% EtOAc в гексане с получением соединения 3 (15 г, 63%) в виде густого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,64 (м, 3H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,26-3,09 (м, 5H), 2,25 -2,16 (м, 2H), 2,04-1,83 (м, 2H), 1,37 (м, 9H).

Синтез 1-(*tert*-бутил)-2-метил-2-(2-аминоэтил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4):

К перемешанному раствору соединения 3 (5,0 г, 18,6 ммоль) в THF и MeOH (1:1, 200 мл) при комнатной температуре добавляли никель Ренея (4,0 г), и перемешивали в течение 48 ч при 50°C в атмосфере H<sub>2</sub>. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и промывали слой MeOH (50 мл). Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с

использованием 5% MeOH в DCM с получением соединения 4 (2,5 г, 50%) в виде густого масла.

Синтез *трет*-бутил-6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилата (5):

К перемешанному раствору соединения 4 (10,0 г, 36,9 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли DIPEA (7,7 мл, 44,2 ммоль), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 36 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с получением соединения 5 в виде густого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,25-3,09 (м, 3H), 2,35-2,30 (м, 1H), 1,98-1,72 (м, 5H), 1,42 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 263 [M<sup>+</sup>+Na].

Синтез 1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (6):

К перемешанному раствору соединения 5 (1,5 г, 6,07 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения в виде трифтоацетата. Полученную соль растворяли в THF (5 мл), триэтиламин (5 мл) добавляли а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с получением соединения 6 в виде густого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (с, 1H), 3,20-3,03 (м, 2H), 3,01-2,97 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 1H), 2,20-2,14 (ушир. с, 1H), 1,99-1,80 (м, 2H), 1,78-1,60 (м, 4H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 141,2 [M<sup>+</sup>+1].

Синтез 1-изобутирил-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (7 и 8):

К перемешанному раствору соединения 6 (0,5 г, 3,57 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (0,61 мл), затем при -78°C добавляли изобутилхлорид (0,3 мл, 2,85 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ, а затем хиральной ВЭЖХ, с получением соединения 7 (100 мг) и 8 (100 мг) в виде белого твердого вещества.

Соединение 7:

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (с, 1H), 3,20-3,03 (м, 2H), 3,01-2,97 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 1H), 2,20-2,14 (ушир. с, 1H), 1,99-1,80 (м, 2H), 1,78-1,60 (м, 4H), 0,96 (т, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 211 [M<sup>+</sup>+1]

ВЭЖХ: 99,56%

Соединение 8:

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,49 (с, 1H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,45 (q,  $J=9,0, 7,8$  Гц, 1H), 3,33-3,16 (м, 1H), 3,11 (q,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,01-1,78 (м, 7H), 0,96 (т,  $J=6,6$  Гц, 6H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  211 [ $\text{M}^++1$ ]

ВЭЖХ: 99,78%

Синтез 1,1'-(6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1,7-диил)бис(2-метилпропан-1-она) (GU-1):

К перемешанному раствору соединения 7 (500 г, 2,38 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляли DIPEA (0,41 мл, 2,38 ммоль), а затем при  $0^\circ\text{C}$  добавляли изобутирилхлорид (0,38 мл, 3,57 моль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 2% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением смеси GU-1 (270 мг, 40%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,82-3,66 (м, 2H), 3,61 (квинт,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,56-3,40 (м, 2H), 2,67 (септ,  $J=6,7$  Гц, 1H), 2,32-2,24 (м, 1H), 2,11-1,81 (м, 5H), 1,05 (дд,  $J=6,8, 15,2$  Гц, 6H), 0,98 (дд,  $J=2,6, 6,7$  Гц, 6H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  281,2 [ $\text{M}^++1$ ]

ВЭЖХ: 99,68%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в *n*-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (80:20)

А:В=65:35; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 5,131 мин

Синтез 1,1'-(6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1,7-диил)бис(2-метилпропан-1-она) (GU-2):

К перемешанному раствору соединения 8 (500 г, 2,38 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляли DIPEA (0,41 мл, 2,38 ммоль), а затем при  $0^\circ\text{C}$  добавляли изобутилхлорид (0,38 мл, 3,57 моль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии, элюируя 2% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением смеси GU-2 (230 мг, 35%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,81-3,66 (м, 2H), 3,61 (квинт,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,56-3,40 (м, 2H), 2,67 (септ,  $J=6,7$  Гц, 1H), 2,32-2,24 (м, 1H), 2,10-1,80 (м, 5H), 1,05 (дд,  $J=6,8, 15,3$  Гц, 6H), 0,98 (дд,  $J=2,6, 6,8$  Гц, 6H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  281,1 [ $\text{M}^++1$ ]

ВЭЖХ: 99,85%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм, 5 мкм)

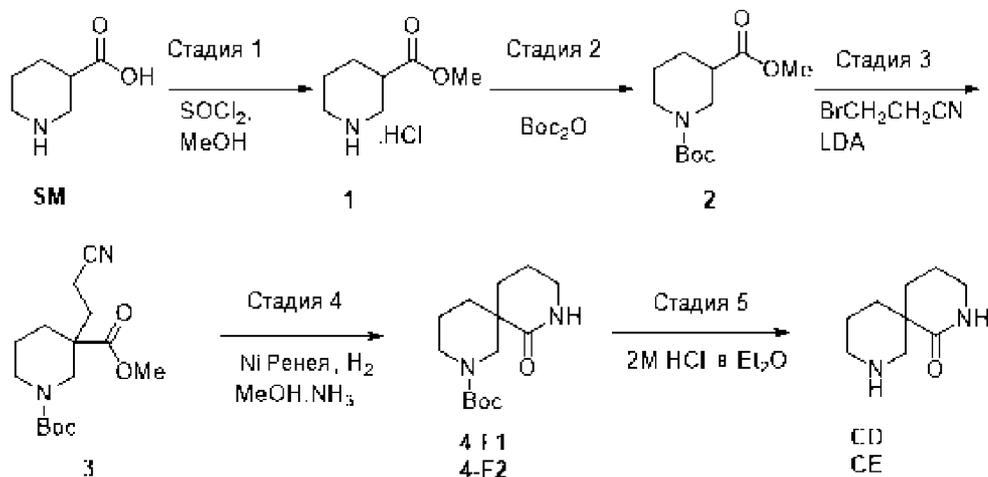
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (80:20)

А:В=65:35; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 4,945 мин

Схема синтеза CD и CE:



Синтез метилпиперидин-3-карбоксилата гидрохлорида (1):

К перемешиваемому раствору пиперидин-3-карбоновой кислоты (SM) (50 г, 0,38 моль) в метаноле (500 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли тионилхлорид (50 мл, 0,696 моль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь доводили до комнатной температуры, и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество в виде сиропа растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях вакуума с получением соединения 1 (60 г, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества. Этот продукт переносили на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки.

Синтез 1-(*tert*-бутил)-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (2):

К перемешиваемому раствору соединения 1 (60 г, 0,33 моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 мл) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (145 мл, 1,01 моль), и перемешивали в течение 10 мин. При 0°C добавляли Boc<sub>2</sub>O (92 мл, 0,41 моль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (1 л) и экстрагировали EtOAc (2×1 л). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>, элюируя 10% EtOAc в гексане с получением соединения 2 (65 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,06-3,80 (м, 1H), 3,69-3,57 (м, 4H), 3,21-2,82 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 1H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,69-1,52 (м, 2H), 1,42-1,28 (м, 10H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 244,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 1-(*tert*-бутил)-3-метил-3-(2-цианоэтил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (3):

К перемешиваемому раствору соединения 2 (10 г, 0,041 моль) в THF (100 мл) при -78°C по каплям добавляли LDA (2M в THF, 32 мл, 0,062 моль). Реакционную смесь

перемешивали при  $-40^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , и по каплям добавляли 3-бромпропаннитрил (4,3 мл, 0,053 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 л) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 1$  л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 20%  $\text{EtOAc}$  в гексане с получением соединения 3 (5,5 г, 45%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,80-3,68 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,35 (ушир. д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 3,18 (ушир. д,  $J=13,3$  Гц, 2H), 2,47-2,39 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,89-1,70 (м, 2H), 1,58-1,45 (м, 3H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  297,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез *трет*-бутил-7-оксо-2,8-диазаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилат (4):

К перемешиваемому раствору соединения 3 (5 г, 0,016 моль) в метаноле (50 мл) при комнатной температуре добавляли никель Ренея (5 г) и метанольный аммиак (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллон под давлением) в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и промывали слой метанолом (100 мл). Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением смеси соединения 4 (4 г, 88%) в виде белого твердого вещества. Смесь соединения 4 (3,2 г) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением соединения 4-F1 (1,2 г) в виде не совсем белого твердого вещества и соединения 4-F2 (1,2 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

Соединение 4-F1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,43 (ушир. с, 1H), 4,02-3,72 (м, 2H), 3,10 (ушир. д,  $J=4,6$  Гц, 2H), 3,02-2,83 (м, 1H), 2,71-2,56 (м, 1H), 1,96 (ушир. с, 1H), 1,69 (ушир. с, 3H), 1,56-1,33 (м, 13H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  269,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 4-F2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,43 (ушир. с, 1H), 4,01-3,73 (м, 2H), 3,10 (ушир. д,  $J=4,6$  Гц, 2H), 3,03-2,84 (м, 1H), 2,70-2,56 (м, 1H), 1,96 (ушир. с, 1H), 1,69 (ушир. с, 3H), 1,56-1,35 (м, 13H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  269,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 2,8-диазаспиро[5.5]ундекан-1-она (CD):

К перемешиваемому раствору соединения 4-F1 (1,2 г, 0,004 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота добавляли  $\text{HCl}$  (2M раствор в диэтиловом эфире, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях

пониженного давления. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях пониженного давления. Полученный продукт растворяли в MeOH:THF (20 мл, 1:1), и при 0°C порциями добавляли NaHCO<sub>3</sub> (300 мг) для корректировки до pH 9-10. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на щелочном оксиде алюминия, элюируя 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением CD (300 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

CD:

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,22 (ушир. с, 1H), 3,31 (ушир. с, 1H), 3,12-3,01 (м, 2H), 2,73 (ушир. д, J=12,8 Гц, 2H), 2,55 (ушир. д, J=12,8 Гц, 1H), 2,48-2,41 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,44-1,34 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 169,0 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ: 99,87%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в n-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=70:30; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 15,663 мин

Синтез 2,8-диаза Spiro[5.5]ундекан-1-она (СЕ)

К перемешиваемому раствору соединения 4-F2 (1,2 г, 0,004 моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли HCl (2M раствор в диэтиловом эфире, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях пониженного давления. Полученный продукт растворяли в MeOH:THF (20 мл, 1:1), и при 0°C порциями добавляли NaHCO<sub>3</sub> (300 мг) для корректировки до pH 9-10. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на щелочном оксиде алюминия, элюируя 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением SE (300 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

СЕ

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,25 (ушир. с, 1H), 3,32 (ушир. с, 1H), 3,12-3,01 (м, 2H), 2,74 (ушир. д, J=12,5 Гц, 2H), 2,55 (ушир. д, J=12,5 Гц, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,44-1,31 (м, 3H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 169,0 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ: 97,51%

Хиральная ВЭЖХ: 99,77%

Колонка: CHIRALPAK IG (250\*4,6 мм\*5 мкм)

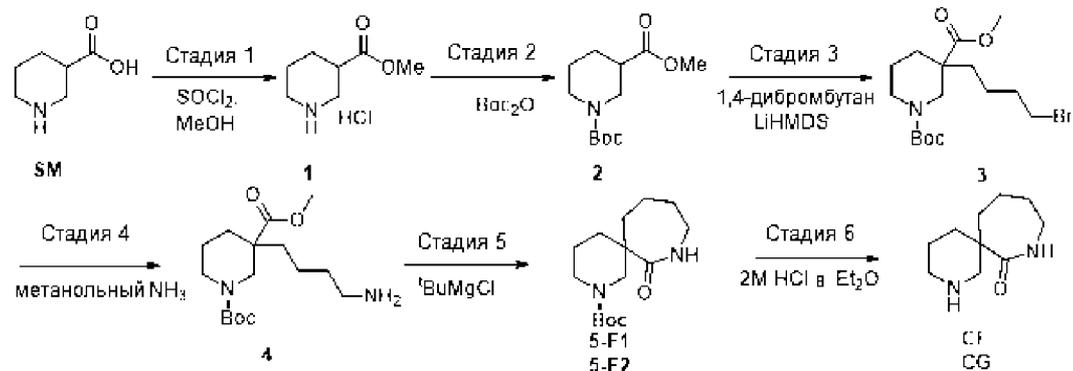
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в n-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=70:30; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 17,258 мин

Схема синтеза CF и CG:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 2 была рассмотрена в рамках синтеза CD и CE (как для соединения 2).

Синтез 1-(*tert*-бутил)-3-метил-3-(4-бромбутил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (3):

К перемешиваемому раствору соединения 2 (10 г, 0,041 моль) в THF (100 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота по каплям добавляли LiHMDS (1,0 М раствор в THF, 61,7 мл, 0,061 моль). Реакционную температуру повышали до  $-20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , и по каплям добавляли 1,4-дибромбутан (7,4 мл, 0,061 моль). Реакционную смесь доводили до  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 500$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 10%  $\text{EtOAc}$  в гексане с получением соединения 3 (9 г, 58%) в виде бесцветной густой жидкости.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,77 (ушир. д,  $J=13,3$  Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,51 (т,  $J=6,7$  Гц, 2H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,12 (ушир. д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,55-1,40 (м, 5H), 1,38 (с, 9H), 1,31-1,21 (м, 2H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  378,3  $[\text{M}]^+$ .

Синтез 1-(*tert*-бутил)-3-метил-3-(4-аминобутил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (4):

К раствору соединения 3 (9 г, 0,023 моль) в метаноле (90 мл) в герметизированной пробирке в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (7М раствор, 90 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), охлаждали до комнатной температуры, и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением соединения 4 (5 г, 66%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,08 (ушир. д, J=4,6 Гц, 2H), 3,78 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,41 (ушир. с, 1H), 3,10 (ушир. д, J=13,3 Гц, 2H), 2,74 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,54-1,41 (м, 7H), 1,38 (с, 9H), 1,25-1,10 (м, 2H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 315,3 [M+H] $^+$ .

Синтез *трет*-бутил-7-оксо-2,8-дiazаспиро[5.6]додекан-2-карбоксилата (5):

К перемешиваемому раствору соединения 4 (5 г, 0,015 моль) в THF (50 мл) при 0°C по каплям добавляли *трет*-BuMgCl (1M раствор в THF, 47,7 мл, 0,047 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH $_4$ Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na $_2$ SO $_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO $_2$ , элюируя 60% EtOAc в гексане с получением смеси соединения 5 (3 г, 68%) в виде не совсем белого твердого вещества. Смесь соединения 5 (3 г) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением соединения 5-F1 (1 г) в виде не совсем белого твердого вещества и соединения 5-F2 (1 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (ESI): m/z 283,1 [M+H] $^+$ .

Синтез 2,8-дiazаспиро[5.6]додекан-7-она (CF):

К перемешиваемому раствору соединения 5-F1 (1 г, 0,003 моль) в CH $_2$ Cl $_2$  (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли HCl (2M раствор в диэтиловом эфире, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали Et $_2$ O и сушили в условиях пониженного давления. Полученный продукт растворяли в MeOH:THF (20 мл, 1:1), и при 0°C порциями добавляли NaHCO $_3$  (200 мг) для корректировки до pH 9-10. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на щелочном оксиде алюминия, элюируя 10% MeOH в CH $_2$ Cl $_2$  с получением CF (300 мг) в виде не совсем белого полутвердого вещества.

CF

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,32 (ушир. с, 1H), 3,19-3,08 (м, 1H), 3,03-2,92 (м, 2H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,23 (ушир. д, J=12,8 Гц, 1H), 2,03 (ушир. с, 1H), 1,75-1,58 (м, 3H), 1,52-1,21 (м, 7H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 183,1 [M+H] $^+$

ВЭЖХ: 98,20%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: EtOH:MeOH (50:50)

A:V=70:30; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 35,144 мин

Синтез 2,8-дiazаспиро[5.6]додекан-7-она (CG):

К перемешиваемому раствору соединения 5-F2 (1 г, 0,003 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли  $\text{HCl}$  (2М раствор в диэтиловом эфире, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушили в условиях пониженного давления. Полученный продукт растворяли в  $\text{MeOH}:\text{THF}$  (20 мл, 1:1), и при  $0^\circ\text{C}$  порциями добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (200 мг) для корректировки до pH 9-10. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии **на щелочном оксиде алюминия на  $\text{SiO}_2$** , элюируя 10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением CG (300 мг) в виде не совсем белого полутвердого вещества.

CG

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,32 (ушир. с, 1H), 3,21-3,08 (м, 1H), 3,05-2,89 (м, 2H), 2,66-2,58 (м, 2H), 2,23 (ушир. д,  $J=12,8$  Гц, 1H), 2,03 (ушир. с, 1H), 1,72-1,58 (м, 3H), 1,53-1,21 (м, 7H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  183,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 96,95%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250\*4,6 мм\*5 мкм)

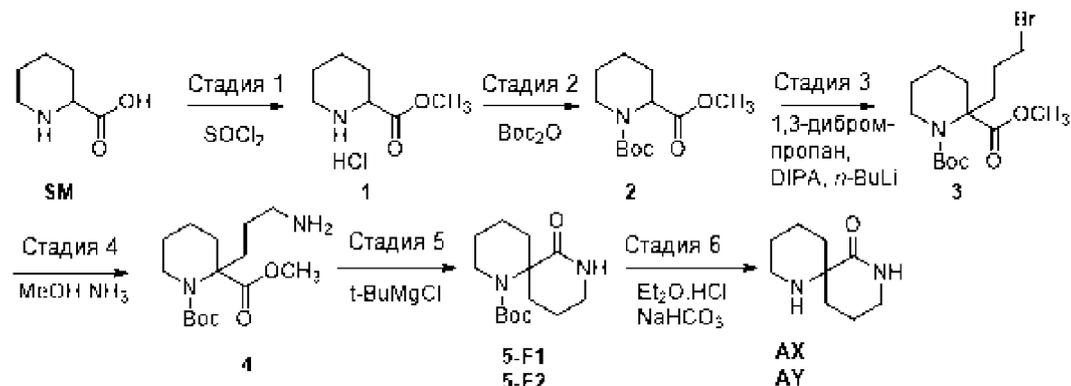
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В:  $\text{EtOH}:\text{MeOH}$  (50:50)

A:V=70:30; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 28,833 мин

Схема синтеза АХ и АУ:



Синтез метилпиперидин-2-карбоксилата гидрохлорида (1):

К перемешиваемому раствору пиперидин-2-карбоновой кислоты (SM) (100 г, 0,775 моль) в метаноле (800 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота по каплям добавляли тионилхлорид (115 мл, 1,55 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества

удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали с гексаном и сушили в условиях вакуума с получением неочищенного соединения 1 (140 г) в виде бесцветной жидкости. Этот продукт переносили на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,84 (ушир. с, 1H), 9,37 (ушир. с, 1H), 4,06 (ушир. с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,21 (ушир. д,  $J=12,4$  Гц, 1H), 2,88 (ушир. д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 2,06 (ушир. д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,78-1,61 (м, 4H), 1,60-1,47 (м, 1H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  144,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (2):

К перемешиваемому раствору соединения 1 (70 г, 0,389 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 л) при  $0^\circ\text{C}$  медленно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (140 мл, 0,972 моль), и перемешивали в течение 15 мин. При  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{Voc}_2\text{O}$  (107 мл, 0,467 моль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 л) и промывали водой (1 л) и солевым раствором (1 л). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 2 (80 г, 84%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,79-4,57 (м, 1H), 3,81 (ушир. д,  $J=12,5$  Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,98-2,69 (м, 1H), 2,04 (ушир. с, 1H), 1,64-1,57 (м, 3H), 1,39, 1,36 (2с, 9H), 1,33-1,24 (м, 1H), 1,17-1,04 (м, 1H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  144,0  $[\text{M}-\text{Voc}+\text{H}]^+$ .

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-2-(3-бромпропил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (3):

К перемешиваемому раствору DIPA (36 мл, 0,257 моль) в THF (250 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота по каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (117 мл, 0,257 моль). Реакционную смесь перемешивали при  $-10^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Снова охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли соединение 2 (25 г, 0,102 моль) и перемешивали при  $-30^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Снова охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли 1,3-дибромпропан (21 мл, 0,205 моль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 500$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 10%  $\text{EtOAc}$  в гексане с получением соединения 3 (10 г, 27%) в виде бесцветной жидкости.

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  266,2  $[\text{M}-\text{Voc}+\text{H}]^+$ .

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-2-(3-аминопропил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (4):

К раствору соединения 3 (10 г, 0,027 моль) в метаноле (30 мл) в герметизированной пробирке в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (7М раствор, 100 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), охлаждали до комнатной температуры, и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>, элюируя 2% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением соединения 4 (2,6 г, 31%) в виде липкого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (ушир. с, 2H), 3,75 (ушир. д, J=12,5 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,04-2,89 (м, 1H), 2,78 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,04-1,78 (м, 2H), 1,65-1,47 (м, 8H), 1,35 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 300,2 [M]<sup>+</sup>.

Синтез *трет*-бутил-7-оксо-1,8-дiazаспиро[5.5]ундекан-1-карбоксилата (5):

К перемешиваемому раствору соединения 4 (2,6 г, 8,66 ммоль) в THF (26 мл) при 0°C по каплям добавляли *трет*-BuMgCl (1M раствор в THF, 43,6 мл, 43,6 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>, элюируя 2% 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением смеси соединения 5 (1,5 г, 65%) в виде бледно-желтого липкого твердого вещества. Смесь соединения 5 (1,5 г) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением соединения 5-F1 (640 мг) в виде не совсем белого твердого вещества и соединения 5-F2 (604 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

Соединение 5-F1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,24 (ушир. с, 1H), 3,75-3,53 (м, 1H), 3,22-2,95 (м, 3H), 2,03 (ушир. д, J=12,5 Гц, 1H), 1,93-1,64 (м, 5H), 1,61-1,39 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 269,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 5-F2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,23 (ушир. с, 1H), 3,74-3,53 (м, 1H), 3,24-2,96 (м, 3H), 2,03 (ушир. д, J=12,8 Гц, 1H), 1,91-1,64 (м, 5H), 1,62-1,41 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 537,4 [2M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 1,8-дiazаспиро[5.5]ундекан-7-она (AX):

К перемешиваемому раствору соединения 5-F1 (640 мг, 2,38 моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли HCl (2M раствор в диэтиловом эфире, 12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях пониженного давления. Полученный продукт растворяли в MeOH:THF (10 мл, 1:1), и при 0°C порциями добавляли NaHCO<sub>3</sub> (741 мг, 8,82 ммоль) для корректировки до pH 9-10. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на

**щелочном оксиде алюминия на SiO<sub>2</sub>**, элюируя 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением AX (206 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

AX

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,29 (ушир. с, 1H), 3,16-2,97 (м, 2H), 2,83-2,73 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,00-1,82 (м, 2H), 1,79-1,37 (м, 8H), 1,34-1,19 (м, 1H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 169,0 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ: 99,47%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=75:25; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 16,099 мин

Синтез 1,8-диаза Spiro[5.5]ундекан-7-она (AY):

К перемешиваемому раствору соединения 5-F2 (604 мг, 2,25 моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли HCl (2M раствор в диэтиловом эфире, 12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях пониженного давления. Полученный продукт растворяли в MeOH:THF (10 мл, 1:1), и при 0°C порциями добавляли NaHCO<sub>3</sub> (992 мг, 11,8 ммоль) для корректировки до pH 9-10. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии **на щелочном оксиде алюминия на SiO<sub>2</sub>**, элюируя 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением AY (306 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

AY

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,29 (ушир. с, 1H), 3,18-2,98 (м, 2H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 1,96-1,81 (м, 2H), 1,78-1,37 (м, 8H), 1,33-1,19 (м, 1H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 169,1 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ: 98,87%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

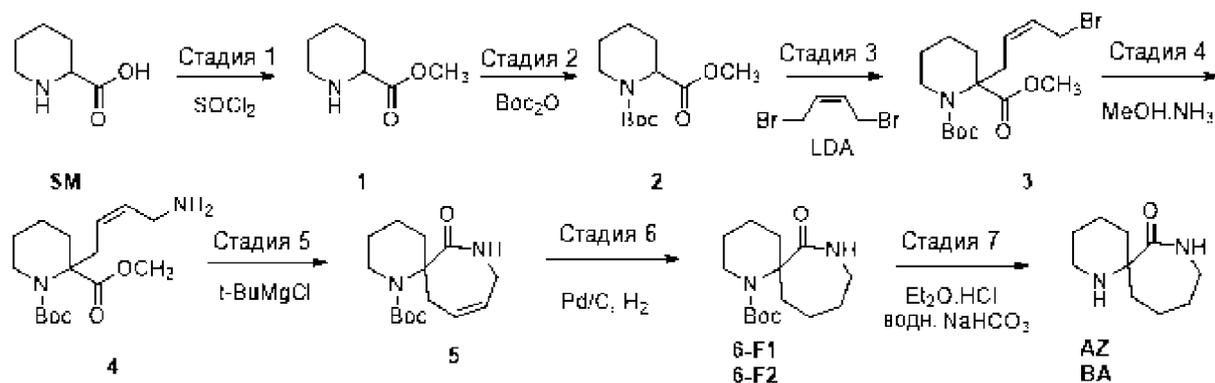
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=75:25; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 11,221 мин

Схема синтеза AZ и BA:



Экспериментальная методика для синтеза соединения 2 была рассмотрена в рамках синтеза AX и AY (как для соединения 2).

Синтез 1-(*tert*-бутил)-2-метил-(*Z*)-2-(4-бромбут-2-ен-1-ил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (3):

К раствору соединения 2 (24 г, 0,1 моль) в THF (240 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли LDA (1М в THF, 150 мл, 0,15 моль), и перемешивали в течение 1 ч. По каплям добавляли (*Z*)-1,4-дибромбут-2-ен (32 г, 0,15 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 л) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 15%  $\text{EtOAc}$  в гексане с получением соединения 3 (13 г, 35%) в виде бледно-желтой жидкости.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,85-5,76 (м, 1H), 5,72-5,62 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,11-2,96 (м, 1H), 2,89-2,79 (м, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 1,86-1,45 (м, 7H), 1,35 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  277,0  $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ .

Синтез 1-(*tert*-бутил)-2-метил-(*Z*)-2-(4-аминобут-2-ен-1-ил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (4):

К раствору соединения 3 (11,5 г, 0,031 моль) в метаноле (25 мл) в герметизированной пробирке в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (7М раствор, 100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 6%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением соединения 4 (7 г, 73%) в виде бледно-желтой жидкости.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,83 (ушир. с, 2H), 5,81-5,67 (м, 1H), 5,64-5,38 (м, 1H), 3,71 (ушир. д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,58-3,40 (м, 2H), 3,01 (ушир. с, 1H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,65-2,58 (м, 1H), 1,87-1,43 (м, 6H), 1,35 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  313,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез *tert*-бутил-7-оксо-1,8-дiazаспиро[5.6]додец-10-ен-1-карбоксилата (5):

К перемешиваемому раствору соединения 4 (7 г, 0,022 моль) в THF (20 мл) при 0°C по каплям добавляли *трет*-BuMgCl (1М раствор в THF, 112 мл, 0,112 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакцию гасили добавлением насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>, элюируя 2% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением смеси соединения 5 (4,2 г, 67%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,31 (ушир. д, J=4,4 Гц, 1H), 6,00-5,66 (м, 2H), 3,78 (ушир. д, J=16,7 Гц, 1H), 3,52 (ушир. с, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,10-2,90 (м, 2H), 2,18 (ушир. д, J=16,1 Гц, 1H), 1,83-1,68 (м, 1H), 1,66-1,46 (м, 4H), 1,42-1,32 (м, 10H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 181,2 [M-Вос+H]<sup>+</sup>.

Синтез *трет*-бутил-7-оксо-1,8-дiazаспиро[5.6]додекан-1-карбоксилата (6):

К перемешиваемому раствору соединения 5 (2,5 г, 8,92 ммоль) в MeOH (50 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (50% влажн., 2 г) и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон под давлением) в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакцию гасили фильтрованием через слой Celite, и промывали слой MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением смеси соединения 6 (1,4 г, 56%) в виде не совсем белого твердого вещества. Смесь соединения 6 (1,4 г) разделяли путем очистки методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением соединения 6-F1 (620 мг) в виде не совсем белого твердого вещества и соединения 6-F2 (620 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

Соединение 6-F1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,20 (ушир. с, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,22-3,08 (м, 1H), 3,04-2,80 (м, 2H), 2,44-2,34 (м, 1H), 1,90-1,73 (м, 1H), 1,69-1,40 (м, 10H), 1,37 (с, 9H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 565,4 [2M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 6-F2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,20 (ушир. с, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,25-3,07 (м, 1H), 3,03-2,79 (м, 2H), 2,44-2,33 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 1H), 1,68-1,41 (м, 10H), 1,37 (с, 9H)

ЖХ/МС (ESI): m/z 565,5 [2M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 1,8-дiazаспиро[5.6]додекан-7-она (AZ):

К перемешиваемому раствору соединения 6-F1 (520 мг, 1,84 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли HCl (2М раствор в диэтиловом эфире, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали Et<sub>2</sub>O и сушили в условиях пониженного давления. Полученный продукт растворяли в MeOH:THF (10 мл, 1:1), и при 0°C порциями добавляли NaHCO<sub>3</sub> (809 мг, 9,63 ммоль) для корректировки до pH 9-10.

Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на щелочном оксиде алюминия на  $\text{SiO}_2$ , элюируя 5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением AZ (312 мг) в виде бледно-коричневой жидкости.

AZ

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,23 (ушир. с, 1H), 3,72-3,50 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,79-2,69 (м, 1H), 2,00-1,75 (м, 3H), 1,73-1,40 (м, 6H), 1,38-1,19 (м, 4H), 1,15-1,02 (м, 1H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  183,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 99,82%

Хиральная ВЭЖХ: 96,71%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=75:25; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 8,826 мин

Синтез 1,8-диазаспиро[5.6]додекан-7-она (ВА):

К перемешиваемому раствору соединения 6-F2 (520 мг, 1,84 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли HCl (2М раствор в диэтиловом эфире, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растирали  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушили в условиях пониженного давления. Полученный продукт растворяли в MeOH:THF (10 мл, 1:1), и при  $0^\circ\text{C}$  порциями добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (809 мг, 9,63 ммоль) для корректировки до pH 9-10. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на щелочном оксиде алюминия элюируя 5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением ВА (295 мг) в виде бледно-коричневого полутвердого вещества.

ВА

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,26 (ушир. с, 1H), 3,70-3,51 (м, 1H), 2,98-2,82 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,59-2,52 (м, 1H), 1,98-1,75 (м, 2H), 1,73-1,43 (м, 6H), 1,40-1,21 (м, 4H), 1,18-1,02 (м, 1H)

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  183,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 99,26%

Хиральная ВЭЖХ: 95,10%

Колонка: CHIRALPAK IC (250\*4,6 мм\*5 мкм)

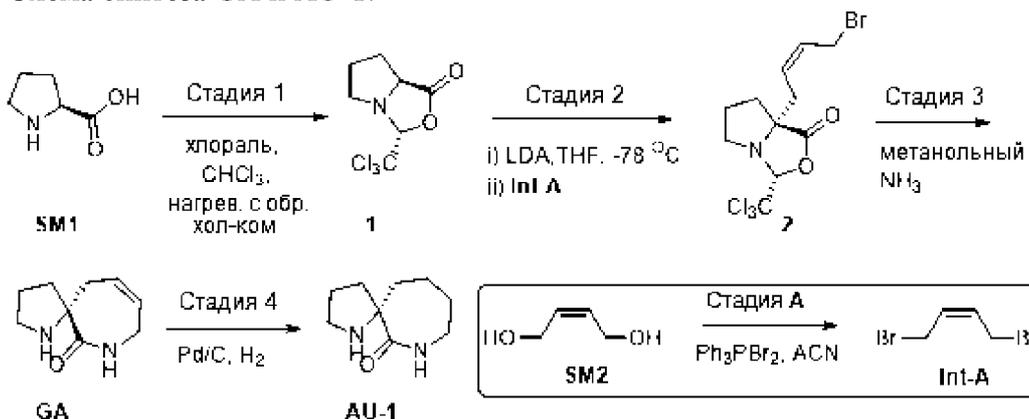
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане

Подвижная фаза: В: DCM:MeOH (50:50)

А:В=75:25; Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 13,346 мин

## Схема синтеза GA и AU-1:



Синтез (3R,7aS)-3-(трихлорметил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-1-она (1):

К перемешиваемому раствору соединения SM-1 (100 г, 0,869 моль) в хлороформе (1000 мл) добавляли хлораль (172,1 г, 1,04 моль), и нагревали реакционную смесь при 65°C в течение 16 ч (с использованием аппарата Дина-Старка). После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. После перекристаллизации с этанолом получали соединение 1 (100 г, 47%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,23 (с, 1H), 4,11-4,08 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,20-2,18 (м, 1H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 1H).

Синтез (3R,7aR)-7a-((Z)-4-бромбут-2-ен-1-ил)-3-(трихлорметил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-1-она (2):

К перемешанному раствору соединения 1 (40,0 г, 0,163 моль) в THF (400 мл) при -78°C добавляли LDA (2M раствор в THF, 122,9 мл, 0,245 моль), и перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси при -78°C по каплям добавляли Int-A (69,8 г, 0,327 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×400 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> с получением соединения 2 (30 г, 48%) в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,01-5,94 (м, 1H), 5,80-5,40 (м, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 4,0-3,96 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 2,80-2,59 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,06-1,90 (м, 2H).

Синтез (R)-1,7-диазаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (GA):

К перемешанному раствору соединения 2 (15 г, 0,039 моль) в MeOH (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (100 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток

растворяли в 2М водном HCl, промывали этилацетатом. Водный слой подщелачивали (pH~12) путем добавления твердого NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением соединения GA (3,0 г, 45%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,65 (с, 1H), 5,70-5,54 (м, 2H), 3,80-3,59 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 1H), 2,76 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,21-2,00 (м, 3H), 1,78-1,52 (м, 3H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 167 [M+H]<sup>+</sup>.

ВЭЖХ: 95,4%.

Синтез (S)-1,7-диазаспиро[4.6]ундекан-6-она (AU-1):

К перемешиваемому раствору соединения GA (0,5 г, 3,01 ммоль) в MeOH (20 мл) и EtOAc (10 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (50% влажн., 50 мг), и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон) в течение 12 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на Combiflash с получением соединения AU-1 (200 мг, 40%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 (ушир. с, 1H), 3,25-3,03 (м, 2H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,77-1,47 (м, 8H), 1,45-1,23 (м, 1H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 169 [M+H]<sup>+</sup>.

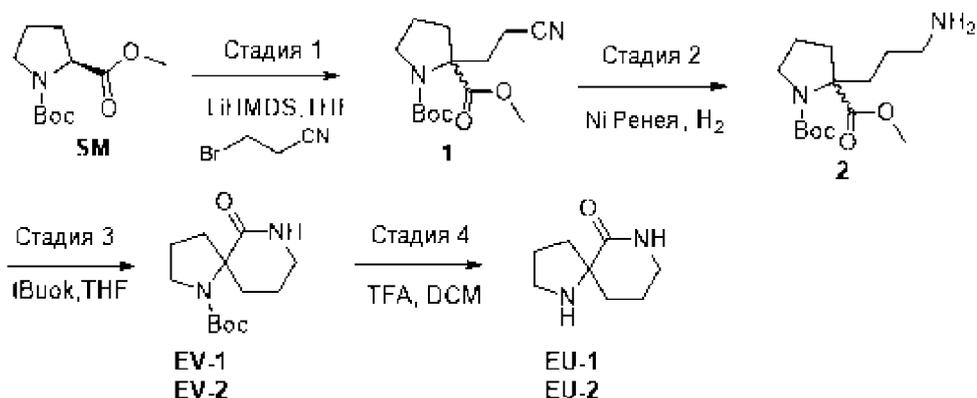
ВЭЖХ: 97,41%.

Синтез (Z)-1,4-дибромбут-2-ена (A):

К перемешанному раствору трифенилфосфана (100 г, 0,381 моль) в ACN (500 мл) при 0°C по каплям добавляли бром (19 мл, 0,381 моль), и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого, добавляли (Z)-бут-2-ен-1,4-диол (15 г, 0,381 моль), и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения A (26 г, неочищ.) в виде густого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,03-5,86 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 4H).

Схема синтеза EV-1, EV-2, EU-1 и EU-2



Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-2-(2-цианоэтил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1):

К перемешанному раствору 1-(*трет*-бутил)-2-метил-(*S*)-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (SM) (10,0 г, 46,7 ммоль) в THF (150 мл), при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли LiHMDS (1M раствор в THF, 70 мл, 70,0 ммоль), по каплям добавляли 3-бромпропаннитрил (6,8 мл, 51,4 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 300$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  с получением соединения 1 (6,0 г, 37%) в виде густого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,69 (с, 3H), 3,44 (дд,  $J=10,8, 5,8$  Гц, 4H), 3,33-3,28 (м, 2H), 2,19-1,85 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метил-2-(3-аминопропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2):

К перемешиваемому раствору соединения 1 (15,0 г, 55,9 ммоль) в MeOH (100 мл) и THF (100 мл) при комнатной температуре добавляли никель Ренея (7,05 г, 167 ммоль), и перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 56 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 2 (15,0 г, неочищ.) в виде густого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,22-4,06 (м, 1H), 3,66-3,43 (м, 2H), 3,42-3,22 (м, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,53-2,46 (м, 1H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 1H), 1,39-1,35 (м, 3H), 1,16 (с, 9H).

Синтез *трет*-бутил-6-оксо-1,7-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата (EV-1 и EV-2):

К перемешанному раствору соединения 3 (8,0 г, 27,9 ммоль) в THF (100 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли *трет*-BuOK (8,0 г, 27,9 ммоль), и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили

добавлением раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 200$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  с получением смеси соединений EV-1 и EV-2 (0,8 г) в виде бесцветного твердого вещества. Смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ, а затем хиральной ВЭЖХ, с получением EV-1 (220 мг) в виде бесцветного твердого вещества и EV-2 (220 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

#### EV-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,56 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 3,38 (дд,  $J=8,5, 5,0$  Гц, 1H), 3,27-3,20 (м, 2H), 3,20-3,05 (м, 5H), 2,19-2,07 (м, 3H), 1,35 и 1,34 (2с, 9H).

ВЭЖХ: 97,32%.

#### EV-2

$^1\text{H}$ -ЯМР:  $\delta$  7,54 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 3,38 (дд,  $J=8,5, 5,0$  Гц, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,20-3,05 (м, 2H), 2,19-1,61 (м, 8H), 1,35 и 1,34 (2с, 9H).

ВЭЖХ: 95,94%.

#### Синтез 1,7-дiazаспиро[4.5]декан-6-она (EU-1):

К перемешанному раствору EV-1 (0,22 г, 0,87 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли TFA (0,15 мл, 1,04 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и гасили полученное неочищенное вещество добавлением DIPEA. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  с получением EU-1 (0,10 г, 75%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,76 (ушир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 3,23-3,17 (м, 4H), 2,05-1,74 (м, 8H).

ЖХ/МС (ESI)  $m/z=154,95$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ВЭЖХ: 97,48%.

#### Синтез 1,7-дiazаспиро[4.5]декан-6-она (EU-2):

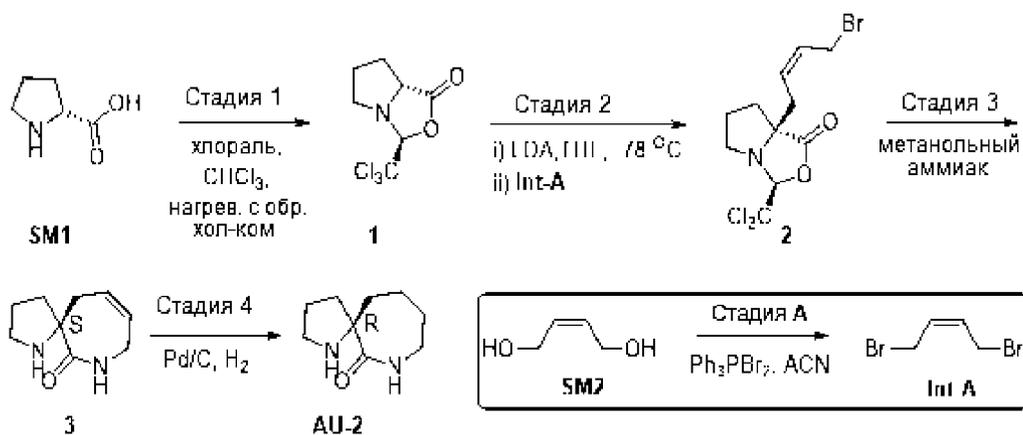
К перемешанному раствору EV-2 (0,22 г, 0,87 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли TFA (0,11 мл, 1,04 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и гасили полученное неочищенное вещество добавлением DIPEA. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с получением EU-2 (0,08 г, 60%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,14 (ушир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 3,32-3,12 (м, 6H), 2,03-1,76 (м, 6H).

ЖХ/МС (ESI)  $m/z=154,85$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ВЭЖХ: 92,48%.

Схема синтеза AU-2



Синтез (3S,7aR)-3-(трихлорметил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-1-она (1):

К перемешиваемому раствору D-пролина (SM1) (5 г, 43,4 ммоль) в хлороформе (100 мл) добавляли хлораль (8,5 г, 52,1 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 65°C в течение 16 ч (с использованием аппарата Дина-Старка). После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Путем перекристаллизации в этаноле получали соединение 1 (4 г, 38%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,16 (с, 1H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H).

Синтез (3S,7aS)-7a-((Z)-4-бромбут-2-ен-1-ил)-3-(трихлорметил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-1-она (2):

К перемешанному раствору соединения 1 (3,7 г, 15,13 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C добавляли LDA (2M раствор в THF, 22,6 мл, 22,6 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси при -78°C по каплям добавляли Int-A (4,7 г, 22,6 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> с получением соединения 2 (3,8 г, 67,8%) в виде густого масла.

ЖХ/МС (ESI): m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-1,7-дiazаспиро[4.6]ундец-9-ен-6-она (3):

К перемешанному раствору соединения 2 (3,5 г, 9,35 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли метанольный аммиак (20 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), упаривали с получением остатка, который растворяли в 2M HCl. Кислый слой промывали этилацетатом, а затем подщелачивали (pH 12) путем добавления твердого NaOH. Экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии

на  $\text{SiO}_2$  с получением соединения 3 (0,3 г, 20%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  167  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (R)-1,7-дiazаспиро[4.6]ундекан-6-она (AU-2):

К перемешиваемому раствору соединения 3 (0,15 г, 0,9 ммоль) в MeOH (2 мл) и EtOAc (2 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (20 мг), и перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллон) в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением соединения AU-2 (120 мг, 80%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,89 (ушир. с, 1H), 3,10-3,03 (м, 2H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,93-1,90 (м, 1H), 1,81-1,54 (м, 8H), 1,40-1,23 (м, 1H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  169  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

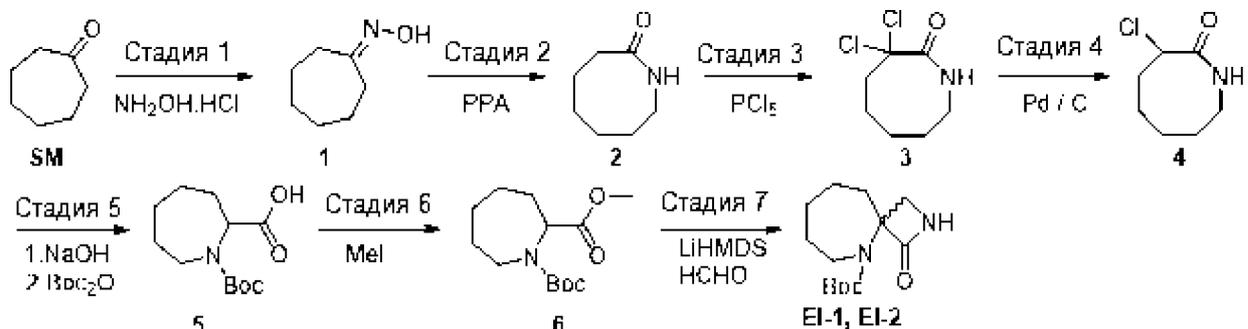
ВЭЖХ: 95,08%.

Синтез (Z)-1,4-дибромбут-2-ена (Int-A):

К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (100 г, 0,381 моль) в ацетонитриле (500 мл) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли бром (19 мл, 0,381 моль), и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого, добавляли (Z)-бут-2-ен-1,4-диол (SM-2) (15 г), и нагревали реакционную смесь при  $50^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 300$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Int-A (26 г, неочищ.) в виде густого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6,03-5,86 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 4H).

Схема синтеза EI-1 и EI-2:



Синтез циклогептаноноксима (1):

К перемешанному раствору циклогептанона (SM) (20 г, 178,3 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли гидросиламина гидрохлорид (14,9 г, 213,9 ммоль), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь доводили до комнатной температуры, и удаляли

летучие вещества в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 1 (15,5 г, 68%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без какой-либо очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,24 (ушир. с, 1H), 2,40 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,28 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,60-1,40 (м, 8H).

ЖХ/МС (m/z): 128 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез азокан-2-она (2):

К раствору соединения 1 (10,5 г, 82,5 ммоль) в орто-ксилоле (63 мл) добавляли полифосфорную кислоту (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь доводили до комнатной температуры, и удаляли *орто*-ксилол путем декантации. Неочищенное вещество разбавляли холодной водой (20 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 2 (9,5 г, 90%) в виде красновато-коричневого густого сиропа, который переносили на следующую стадию без какой-либо очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,12 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,26-2,20 (м, 2H), 1,62-1,59 (м, 2H), 1,51-1,43 (м, 6H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 128,1 [M+H]<sup>+</sup>

Синтез 3,3-дихлоразокан-2-она (3):

К раствору соединения 2 (9,5 г, 74,6 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли толуол (76 мл) и PCl<sub>5</sub> (31,1 г, 149,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь доводили до комнатной температуры, и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли водой со льдом (50 мл) и ацетоном (30 мл). Добавляли водный раствор NaHCO<sub>3</sub>, корректировали до pH 8, а затем экстрагировали реакционную смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc в гексане с получением соединения 3 (6,7 г, 46%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,92 (с, 1H), 3,41 (ушир. с, 2H), 2,78 (с, 2H), 1,70-1,60 (м, 4H), 1,42-1,23 (м, 2H).

ЖХ/МС (ESI): m/z 196,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 3-хлоразокан-2-она (4):

К перемешиваемому раствору соединения 3 (2,6 г, 13,2 ммоль) в метаноле (39 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли уксусную кислоту (7,8 мл), ацетат натрия (3 г, 36,5 ммоль) и 10% Pd/C (650 мг). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере  $\text{H}_2$ . После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Добавляли водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , корректировали до pH 8, а затем экстрагировали реакционную смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 4 (2,1 г, неочищ.) в виде белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без какой-либо очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР: (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,68 (с, 1H), 5,15-5,12 (м, 1H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,08-3,04 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 4H), 1,48-1,40 (м, 2H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  162,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 1-(*трет*-бутоксикарбонил)азепан-2-карбоновой кислоты (5):

К перемешиваемому раствору соединения 4 (1,6 г, 9,9 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) добавляли  $\text{NaOH}$  (3,56 г, 89,1 ммоль), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли воду (8 мл) и  $\text{Voc}_2\text{O}$  (4,3 мл, 19,8 ммоль), и оставляли перемешиваться в течение 5 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1 \times 10$  мл). Водный слой корректировали до pH 2 с использованием 2н  $\text{HCl}$ , а затем экстрагировали реакционную смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения 5 (1,49 г, неочищ.) в виде бесцветного густого сиропа, который переносили на следующую стадию без какой-либо очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР: (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,56 (ушир. с, 1H), 4,35-4,32 (м, 1H), 3,74-3,64 (м, 2H), 2,98-2,87 (м, 2H), 2,24-2,12 (м, 2H), 1,46-1,34 (м, 4H), 1,34 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  241,8  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

Синтез 1-(*трет*-бутил)-2-метилазепан-1,2-дикарбоксилата (6):

К перемешиваемому раствору соединения 5 (1,4 г, 5,7 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,38 г, 17,2 ммоль) и  $\text{MeI}$  (0,72 мл, 11,5 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30$  мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10%  $\text{EtOAc}$  в гексане с получением соединения 6 (720 мг, 49%) в виде бесцветного густого сиропа.

$^1\text{H}$ -ЯМР: (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4,47-4,44 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,06-2,91 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 2H), 1,76-1,60 (м, 6H), 1,33 (с, 9H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  158,2  $[\text{M}-\text{Voc}+\text{H}]^+$ .

Синтез *трет*-бутил-1-оксо-2,5-диазаспиро[3.6]декан-5-карбоксилата (EI-1 и EI-2):

К перемешиваемому раствору соединения 6 (760 мг, 2,9 ммоль) в THF (7,6 мл) при к.т. в атмосфере азота добавляли параформальдегид (106 мг, 3,5 ммоль). Реакционную

смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , добавляли LiHMDS (8,8 мл, 8,8 ммоль), и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После расходования исходного вещества (согласно ТСХ), реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 15$  мл) а затем соевым раствором ( $2 \times 10$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 40% EtOAc в гексане с получением рацемической смеси EI-1 и EI-2 (450 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. Рацемическую смесь разделяли путем очистки методом хиральной ВЭЖХ и получали 150 мг соединения EI-1 и 160 мг соединения EI-2.

EI-1

$^1\text{H}$ -ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,82 (с, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,34-3,26 (м, 2H), 3,06 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,78-1,54 (м, 4H), 1,40-1,38 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,29-1,21 (м, 1H).

ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  153,1  $[\text{M-Вос}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 99,72%

EI-2

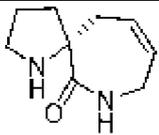
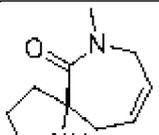
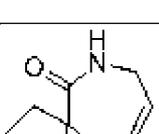
$^1\text{H}$ -ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,82 (с, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,34-3,24 (м, 2H), 3,06 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,78-1,54 (м, 4H), 1,40-1,38 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,28-1,21 (м, 1H).

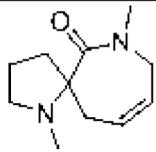
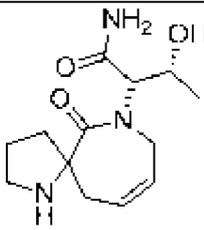
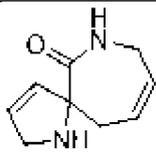
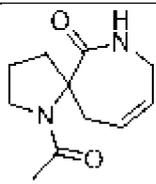
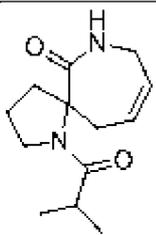
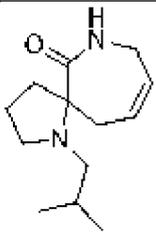
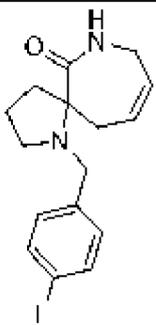
ЖХ/МС (ESI):  $m/z$  153,1  $[\text{M-Вос}+\text{H}]^+$

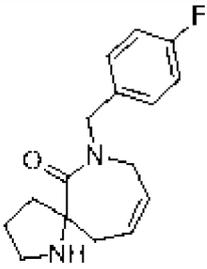
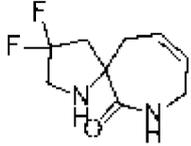
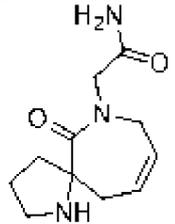
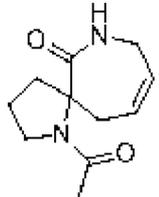
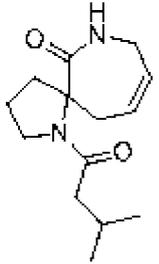
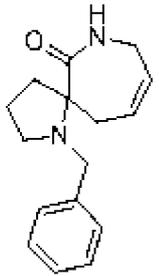
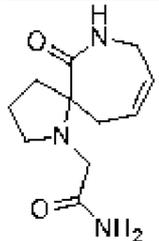
ВЭЖХ: 99,77%

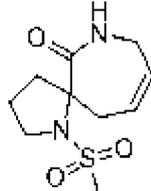
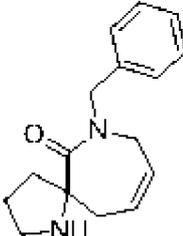
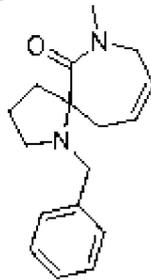
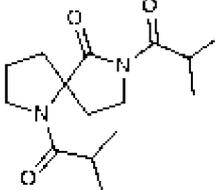
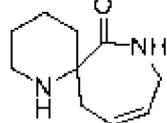
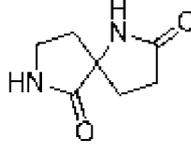
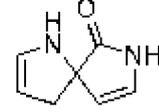
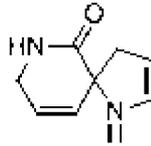
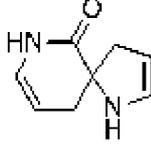
Следуя описанным выше методикам, получали или получают следующие соединения и их стереоизомеры. Специалисту в данной области техники следует понимать, что для представленных структур могут быть предусмотрены дополнительные диастереоизомеры и/или энантиомеры, которые включены в настоящий документ.

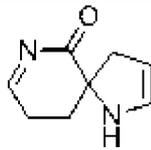
Таблица 2

Соединение	Структура
GA	
GB-1, GB-2	
GC-1, GC-2	

GD-1, GD-2	
GE-1, GE-2	
GF-1, GF-2	
GG-1, GG-2	
GH-1, GH-2	
GI-1, GI-2	
GJ-1, GJ-2	

GK-1, GK-2	
GL-1, GL-2	
GM-1, GM-2	
GN-1, GN-2	
GO-1, GO-2	
GP-1, GP-2	
GQ-1, GQ-2	

GR-1, GR-2	
GS-1, GS-2	
GT-1, GT-2	
GU-1, GU-2	
GV-1, GV-2	
GW	
GX	
GY	
GZ	

НА	
----	---

### В. АНАЛИЗ АГОНИСТОВ NMDAR

Анализ проводили в соответствии с методикой, описанной в документе Moskal et al., "GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator," *Neuropharmacology*, 49, 1077-87, 2005. Эти исследования были разработаны с целью определить, способствуют ли тестируемые соединения активации NMDAR в экспрессирующих NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C или NMDAR2D мембранах клеток НЕК, измеряемой по увеличению связывания [<sup>3</sup>H]МК-801.

При проведении данного анализа, 300 мкг экстракта белка из мембраны экспрессирующих NMDAR клеток НЕК предварительно инкубировали в течение 15 минут при 25°C в присутствии насыщающих концентраций глутамата (50 мкМ) и различных концентраций тестируемого соединения ( $1 \times 10^{-15}$  М– $1 \times 10^{-7}$  М) или 1 мМ глицина. После добавления 0,3 мКи [<sup>3</sup>H]МК-801 (22,5 Ки/ммоль), реакционные смеси снова инкубировали в течение 15 минут при 25°C (неравновесные условия). Связанный и свободный [<sup>3</sup>H]МК-801 разделяли путем быстрой фильтрации с использованием аппарата Бранделя.

При анализе данных, для каждой концентрации тестируемого соединения или для 1 мМ глицина измеряли DPM (количество распадов в минуту) [<sup>3</sup>H]МК-801, оставшегося на фильтре. Значения DPM для каждой концентрации лиганда (N=2) усредняли. Исходное значение определяли из кривой наилучшей аппроксимации для значений DPM, смоделированной с использованием программного обеспечения GraphPad и алгоритма зависимости log (агонист) от отклика (трехпараметрического), а затем вычитали его из значений для всех точек массива данных. Затем рассчитывали выраженное в % максимальное связывание [<sup>3</sup>H]МК-801 относительно связывания для 1 мМ глицина: после вычитания исходных значений, все значения DPM делили на среднее значение для 1 мМ глицина. Затем, из кривой наилучшей аппроксимации для выраженного в % максимального связывания [<sup>3</sup>H]МК-801, смоделированной с использованием программного обеспечения GraphPad и алгоритма зависимости log (агонист) от отклика (трехпараметрического), рассчитывали EC<sub>50</sub> и выраженную в % максимальную активность.

В представленных ниже таблицах обобщены результаты для агонистов NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C и NMDAR2D дикого типа; не являющееся агонистом соединение обозначают (-), являющееся агонистом соединение обозначают (+), являющееся сильным агонистом соединение обозначают (++), где в колонке А указано выраженное в % максимальное связывание [<sup>3</sup>H]МК-801 относительно 1 мМ глицина (- = 0; <100% = +; и >100% = ++), и в колонке В указаны значения log EC<sub>50</sub> (0 = -; > $1 \times 10^{-9}$  М (например, -8) = +; и < $1 \times 10^{-9}$  М (например, -10) = ++). Обозначение «ND» показывает, что анализ не

проводился.

Соединение	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
EI-1	+	++	ND	ND
EI-2	+	++	ND	ND
EU-1	-	-	+	++
EU-2	-	-	+	++
AU-1	+	+	+	++
EV-1	+	++	+	++
EV-2	+	++	+	++
AU-2	-	-	+	++
GA	+	+	+	+
GP-1	+	++	++	++
GP-2	++	++	+	++
GJ-1	+	++	+	++
GJ-2	+	++	+	++
GQ-1	+	++	++	+
GQ-2	+	++	+	++
GS-1	+	++	+	++
GS-2	+	+	+	++
GK-1	+	++	++	++
GK-2	-	-	+	++
GH-1	+	++	+	++
GH-2	+	++	++	++
GT-1	+	++	+	++
GT-2	+	++	+	+
GI-1	+	++	+	++
GI-2	+	++	+	++
GC-1	+	++	++	++
GC-2	+	+	+	++
GL-1	+	++	+	++
GL-2	+	++	+	++
GG-1	+	++	+	++
GG-2	+	++	+	++

GD-1	-	-	-	-
GD-2	+	++	-	-
AX	+	++	+	+
AY	+	++	+	++
AZ	+	++	+	++
BA	+	++	+	++
CD	+	++	+	++
CE	+	++	+	++
CF	+	++	+	++
CG	+	++	+	++
GU-1	0	0	+	++
GU-2	+	++	+	++

Соединение	NMDAR2C		NMDAR2D	
	A	B	A	B
EI-1	ND	ND	+	++
EU-2	+	++	++	++
EV-1	+	++	+	++
EV-2	+	++	+	++
AU-2	+	++	+	++
GA	0	0	+	++
AU-1	++	++	0	0

### С. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Крысам линии Sprague Dawley внутривенно вводили изотонический раствор, содержащий 2 мг/кг соединений, указанных в представленной ниже таблице. В представленной ниже таблице обобщены результаты исследования фармакокинетики при внутривенном введении.

Соединение	$C_{\max}$ (нг/мл)	$AUC_{\text{last}}$ (ч*нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)	Cl (мл/мин/кг)	$V_{ss}$ (л/кг)
EU-2	2143	4001,6	1,61	8,79	0,94
AU-1	1625	1843	1,41	17,84	1,63
EV-1	2730	1271,4	0,42	26,2	0,72
EV-2	2608,4	1138,1	0,41	28,4	0,88

GA	1466,1	1245,4	3,6	27	3,92
GH-2	1496,49	1989,18	0,43	16,73	0,75
GT-1	420,81	210,32	0,66	156,89	6,5
GC-1	1207,17	1020,58	0,68	32,21	1,78
GQ-2	2310,43	1294,69	1,77	25,71	1,11
GK-1	854,13	335,22	0,54	98,36	3,01
GI-2	975,87	325,87	0,32	101,37	2,25
GL-2	1634,35	11507,99	4,07	2,84	1,15
GG-2	3422,47	2547,7	0,54	13,13	0,58
GU-1	5852,73	1138,79	0,18	29,29	0,36
AX	1420,18	1358,37	9,15	24,39	3,31
AY	1552,63	1658,09	9,65	20,15	3,88
AZ	17901,75	15355,97	4,25	2,17	0,17
CF	1989,28	1106,45	1,8	29,92	2,85

В другом эксперименте, крысам линии Sprague Dawley перорально (через желудочный зонд) вводили изотонический раствор, содержащий 10 мг/кг соединений, указанных в представленной ниже таблице. В различные моменты времени в течение 24 часов проводили анализ образцов плазмы, головного мозга и спинномозговой жидкости (CSF). В представленной ниже таблице обобщены результаты исследования фармакокинетики при пероральном введении, где первые три значения ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  и  $AUC_{last}$ ) представляют собой значения в плазме.

Соединение	$T_{max}$ (ч)	$C_{max}$ (нг/мл)	$AUC_{(0-last)}$ (ч*нг/мл)	$C_{max}$ (нг/мл) в CSF	$C_{max}$ (нг/мл) в головном мозге	%F
EU-2	1	1862,3	4433,2	436,7	593,1	100
AU-1	1	2438	6955	199,26	514,7	75
EV-1	0,25	3689,4	2847,3	1414,8	1457,4	45
EV-2	0,25	4346	3567,9	2324,1	1213	63
GA	0,5	1964,8	3857,5	551,3	3963,2	62
GH-2	0,42	5300,84	11329,22	2296,73	1424,03	100
GT-1	0,58	23,31	9,16	0	0	1
GC-1	0,42	2399,16	4426,53	744,03	2578,7	87
GQ-2	0,25	5385,58	5475,44	1400,31	492,96	85
GK-1	0,5	642,38	718,25	322,45	3368,95	43

Соединение	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>(0-last)</sub> (ч*нг/мл)	C <sub>max</sub> (нг/мл) в CSF	C <sub>max</sub> (нг/мл) в головном мозге	%F
GI-2	0,42	132,5	150,25	205,53	97,39	9
GL-2	0,5	5820,33	30506,19	4433,95	3556,03	53
GG-2	0,25	9200,58	19585,84	2271,94	1689,69	100
GU-1	0,25	4617,11	2099,64	0	0	37
AX	1	2564	6676,86	342,07	1547,36	98
AY	1	3038,07	6528,55	701,8	799,5	79
AZ	1	29116,3	74253,1	5343,89	8074,7	97
CF	2	555,99	1833,09	51,64	48,22	33

#### D: ТЕСТ ПОРСОЛТА

Для оценки антидепрессантоподобных эффектов проводили доклиническое фармакологическое исследование *in vivo* (тест Порсолта). Исследование позволяло оценить эффекты каждого соединения в тесте принудительного плавания Порсолта, определяемые по ответной реакции крыс (уменьшенное время плавания) в ходе 5-минутного теста на плавание.

Использовали самцов крыс линии Sprague Dawley в возрасте 2-3 месяцев (Harlan, Indianapolis, IN). Крыс содержали в клетках Lucite с подстилкой из осинового щепы, поддерживая на протяжении всего исследования цикл дня и ночи 12:12 (свет включали в 5 утра) и обеспечивая неограниченный доступ к лабораторному корму Purina (USA) и водопроводной воде.

Адаптированный для применения на крысах тест принудительного плавания Порсолта проводили, как описано в документе Burgdorf et al. (The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 308:202-211, 2015). Животных помещали в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 46 см и диаметром 20 см, заполненный на 30 см водопроводной водой (23±1°C), на 15 минут в первые сутки (привыкание) и на 5 минут в последующие сутки испытания. Животных тестировали спустя 1 час или 24 часа после введения соединений или контроля с растворителем (0,5% карбоксиметил-целлюлоза натрия в стерильном 0,9% физрастворе). Подкласс соединений, которые тестировали спустя 1 час после дозированного введения, повторно тестировали спустя 1 неделю после дозированного введения. Животным обеспечивали 15-минутный сеанс привыкания за 1 сутки до проведения первого 5-минутного теста. Воду заменяли после каждого животного. Животных записывали на видео, и время плавания, определяемое как минимальные усилия, необходимые для того, чтобы животное могло держать голову над водой, оценивались в режиме офлайн неосведомленным

экспериментатором с высокой рейтинговой надежностью (критерий Пирсона  $>0,9$ ).  
Обозначение «ND» показывает, что анализ не проводился.

Соединение	1 ч после введения			24 ч после введения			1 нед. после введения		
	Доза (мг/кг)	Значимость относительно носителя	Сокращение времени плавания (%)	Доза (мг/кг)	Значимость относительно носителя	Сокращение времени плавания (%)	Доза (мг/кг)	Значимость относительно носителя	Сокращение времени плавания (%)
EU-2	0,1	Да	55	ND	ND	ND	0,1	Да	46
EV-1	0,1	Да	53	0,1	Да	45	ND	ND	ND
EV-2	0,1	Да	84	0,1	Да	76	ND	ND	ND
GA	0,00001	Нет	29	ND	ND	ND	0,00001	Да	55
GA	0,001	Да	58	ND	ND	ND	0,001	Да	71
GA	0,1	Да	67	0,1	Да	64	0,1	Да	72
GA	10,0	Нет	50	ND	ND	ND	10,0	Да	44
AU-1	0,1	Да	86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GK-1	0,1	Нет	24	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GL-2	0,1	Нет	6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GG-2	0,1	Нет	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND

#### Е. МИКРОСОМАЛЬНАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ

Была исследована микросомальная стабильность раскрытых соединений. В последующей таблице указана процентная доля соединения, оставшегося спустя 60 минут.

Соединение	Микросомы (человек)	Микросомы (крыса)
EU-2	100%	94%
AU-1	100%	91%
EV-1	95%	100%
EV-2	79%	91%
GA	94%	90%
GP-1	80%	2%
GP-2	89%	7%

Соединение	Микросомы (человек)	Микросомы (крыса)
GJ-1	83%	11%
GJ-2	95%	3%
GQ-1	88%	87%
GQ-2	94%	102%
GS-1	99%	0%
GS-2	90%	0%
GK-2	94%	46%
GH-1	104%	100%
GH-2	87%	104%
GT-1	72%	3%
GI-1	96%	69%
GI-2	114%	102%
GC-1	115%	101%
GC-2	82%	102%
GC-1	67%	29%
GC-2	100%	29%
GL-2	99%	98%
GG-2	88%	106%
GU-1	96%	94%
AX	93%	120%
AY	97%	114%
AZ	92%	91%
CF	91%	88%

#### Ф. СТАБИЛЬНОСТЬ В ПЛАЗМЕ

Была исследована стабильность раскрытых соединений в плазме. В последующей таблице указана процентная доля соединения, оставшегося спустя 60 минут.

Соединение	Плазма (человек)	Плазма (крыса)
EU-2	74%	95%
AU-1	100%	100%
EV-1	98%	94%
EV-2	100%	79%
GA	95%	100%
GP-1	98%	96%

GP-2	96%	85%
GJ-1	105%	100%
GJ-2	95%	99%
GQ-1	98%	98%
GQ-2	96%	97%
GS-1	97%	95%
GS-2	98%	99%
GK-2	92%	97%
GH-1	103%	102%
GH-1	96%	102%
GT-1	101%	96%
GI-1	96%	102%
GI-2	99%	104%
GC-1	97%	89%
GC-2	98%	103%
GL-2	91%	97%
GG-2	99%	101%
GU-1	82%	89%
AX	105%	99%
AY	104%	107%
AZ	101%	101%
CF	107%	91%

#### ЭКВИВАЛЕНТЫ

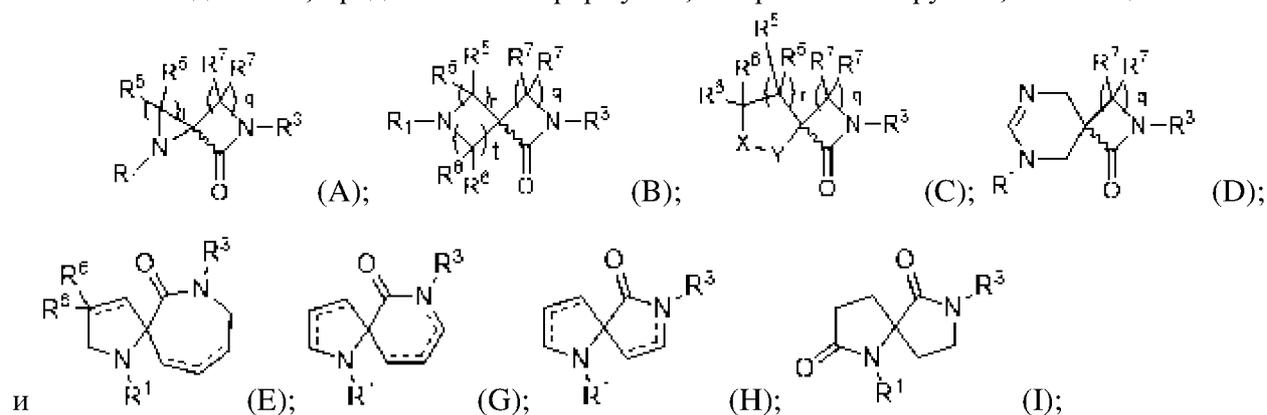
Специалисты в данной области техники смогут определить, или будут способны установить с проведением лишь рутинных экспериментов, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются последующей формулой изобретения.

#### ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Полное содержание всех процитированных в настоящем документе патентов, опубликованных заявок на патент, веб-сайтов и других ссылок безоговорочно включено во всей их полноте в настоящий документ посредством ссылки.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль и/или стереоизомер, где

$R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C(O)-C_1-C_6$ алкила,  $-C(O)-O-C_1-C_6$ алкила и  $-S(O)_w-C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

w равен 0, 1 или 2;

$R^5$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

$R^6$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ; или

$R^5$  и  $R^6$ , или два фрагмента  $R^5$ , в случае присутствия на двух смежных атомах углерода, формируют вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, 3-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $-C_1-C_3$ алкила,  $-C_1-C_3$ алкокси,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-NR^aR^b$ ;

$R^7$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила, фенила и галогена, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила, фенила,  $-C(O)-R^{31}$  и  $-C(O)-O-R^{32}$ , где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{31}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и каждый из  $C_3-C_6$ циклоалкила и фенила

необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{32}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ; и

$R^a$  и  $R^b$  независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H,  $-C(O)-O-CH_2$ -фенила и  $-C_1-C_3$ алкила; или  $R^a$  и  $R^b$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6 членное гетероциклическое кольцо, где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^S$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ , гидроксила,  $-SH$ , фенила,  $-O-CH_2$ -фенила и галогена, где каждый фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-C_1-C_3$ алкокси и галогена;

$R^T$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_1-C_3$ алкила,  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена; и

где

для Формулы А:

t равен 1, и q равен 1, 2, 3, 4 или 5; или

t равен 2, 4 или 5, и q равен 2, 3, 4 или 5; или

t равен 3, и q равен 3, 4 или 5;

для Формулы В:

t равен 1, r равен 1, и q равен 1, 2, 3, 4 или 5; или

t равен 1, r равен 2, и q равен 1, 3, 4 или 5, или

t равен 1, r равен 3, q равен 3, 4 или 5, или

t равен 1, r равен 4, q равен 2, 3, 4 или 5; или

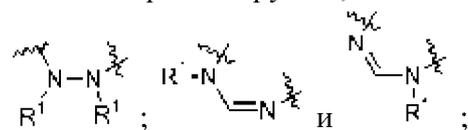
t равен 2, r равен 3 или 4, q равен 2, 3, 4 или 5;

для Формулы С:

r равен 0, 1 или 2;

q равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

-X-Y- выбран из группы, состоящей из:



для Формулы D:

q равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

для Формулы E:

$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

если в 5-членном кольце присутствует одна двойная связь, то присутствует только один  $R^6$ ;

одна двойная связь в 7-членном кольце присутствует между  $\alpha$  и  $\beta$  кольцевыми атомами углерода или  $\beta$  и  $\gamma$  кольцевыми атомами углерода относительно точки спиро-соединения;

для Формулы G:

$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

в 5-членном кольце присутствует одна двойная связь;

в 6-членном кольце присутствует одна двойная связь;

если двойная связь в 6-членном кольце представляет собой C=N связь, то  $R^3$  отсутствует;

для Формулы H:

$\overline{\text{---}}$  представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

в кольце без карбонильной группы присутствует одна двойная связь;

в кольце с карбонильной группой присутствует одна двойная связь; и

если двойная связь в кольце с карбонильной группой представляет собой C=N связь, то  $R^3$  отсутствует.

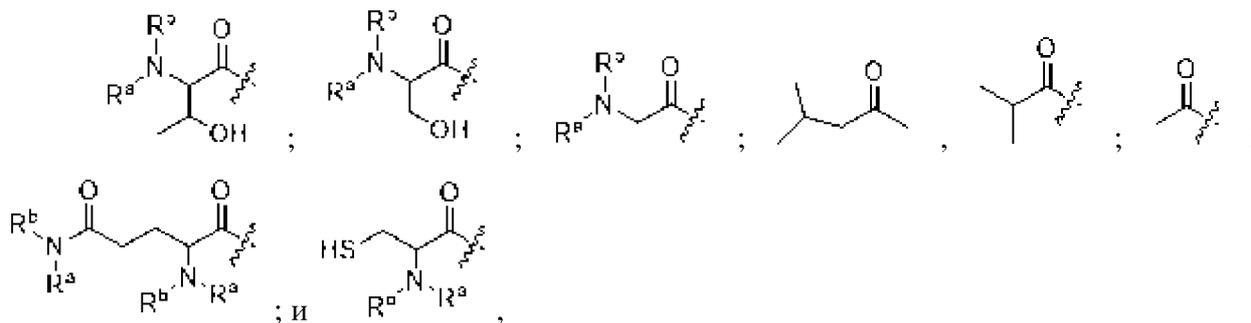
2. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой H.

3. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)-O-C_1-C_6$ алкил, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ .

4. Соединение по п. 3, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)-O$ -*tert*-бутил.

5. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)-C_1-C_6$ алкил, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ .

6. Соединение по п. 5, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из:



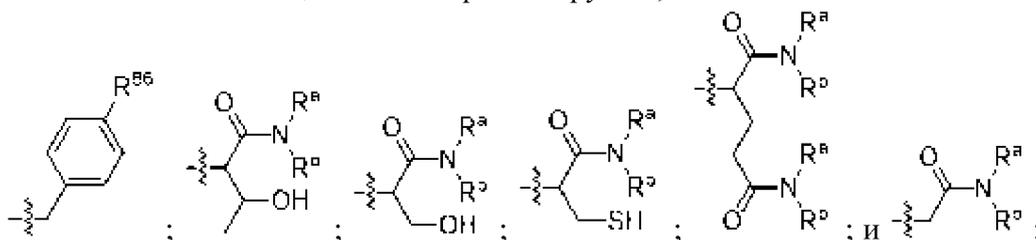
где  $R^a$  и  $R^b$  независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H и  $C_1-C_6$ алкила.

7. Соединение по любому из п.п. 1-6, где  $R^a$  и  $R^b$ , при наличии, представляют собой H.

8. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ , гидроксила,  $-SH$ , галогена и фенила, где фенил необязательно замещен  $-C_1-C_3$ алкокси или галогеном.

9. Соединение по п. 8, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из:



где  $R^{66}$  представляет собой  $-C_1-C_3$ алкокси; и  $R^a$  и  $R^b$  независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H и  $-C_1-C_6$ алкила.

10. Соединение по п. 9, где  $R^{66}$  представляет собой метокси.

11. Соединение по п. 9, где  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой H.

12. Соединение по любому из п.п. 1-11, где каждый  $R^5$  представляет собой H.

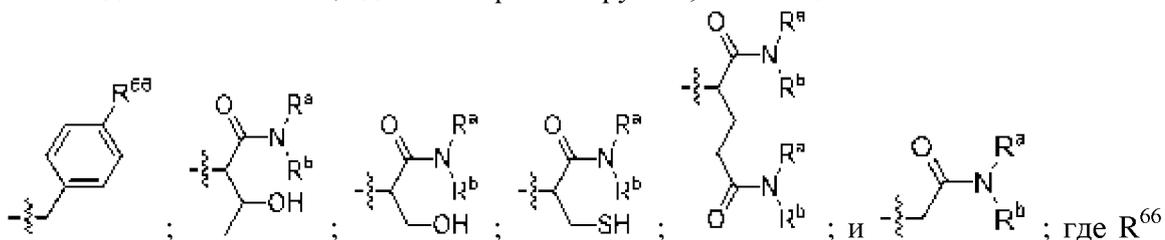
13. Соединение по любому из п.п. 1-11, где один или два из  $R^5$  представляют собой фтор.

14. Соединение по любому из п.п. 1-13, где  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H.

15. Соединение по любому из п.п. 1-14, где  $R^3$  представляет собой H.

16. Соединение по любому из п.п. 1-14, где  $R^3$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ , гидроксила,  $-SH$ , галогена и фенила; где фенил необязательно замещен  $-C_1-C_3$ алкокси или галогеном.

17. Соединение по п. 16, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из:

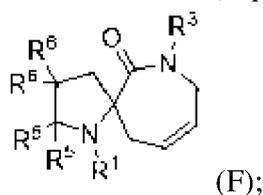


представляет собой  $-C_1-C_3$ алкокси или галоген; и каждые  $R^a$  и  $R^b$  независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H и  $-C_1-C_3$ алкила.

18. Соединение по п. 17, где  $R^{66}$  представляет собой метокси или фтор (F).

19. Соединение по п. 17, где  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой H.

20. Соединение, представленное



или его фармацевтически приемлемая соль и/или стереоизомер, где

$R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила,  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила,  $-S(O)_w-C_1-C_4$ алкила и  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

w равен 0, 1 или 2;

$R^5$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила и галогена, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

$R^6$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила и галогена, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила,  $-C_1-C_4$ алкил-фенила,  $-C(O)-R^{31}$  и  $-C(O)-O-R^{32}$ , где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{31}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ;

$R^{32}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_1-C_4$ алкила,  $-C_3-C_6$ циклоалкила и фенила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^S$ , и фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $R^T$ ; и

каждые  $R^a$  и  $R^b$  независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из H, фенила и  $-C_1-C_4$ алкила; или  $R^a$  и  $R^b$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6 членное гетероциклическое кольцо, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена;

$R^S$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ , гидроксила,  $-C(O)-O-R^a$ , фенила и галогена, где каждый фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-C_1-C_3$ алкокси и галогена; и

$R^T$  независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_1-C_3$ алкокси, гидроксила и галогена.

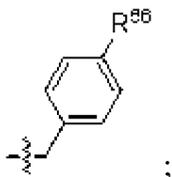
21. Соединение по п. 20, где  $R^1$  представляет собой H.

22. Соединение по п. 20, где  $R^1$  представляет собой метил.

23. Соединение по п. 20, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный галогеном.

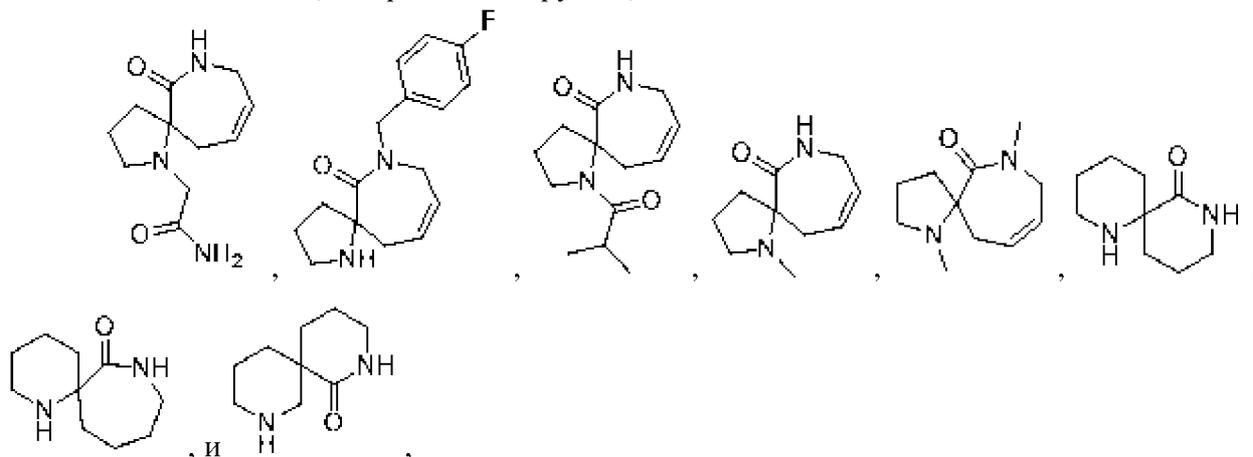
24. Соединение по п. 20, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)-C_1-C_4$ алкил.

25. Соединение по п. 24, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)CH(CH_3)_2$ .
26. Соединение по п. 20, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_2C(O)NH_2$ .
27. Соединение по любому из п.п. 20-26, где каждый  $R^6$  представляет собой H.
28. Соединение по любому из п.п. 20-26, где один или два из  $R^6$  представляют собой фтор.
29. Соединение по любому из п.п. 20-27, где каждый  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой H.
30. Соединение по любому из п.п. 20-29, где  $R^3$  представляет собой H.
31. Соединение по любому из п.п. 20-29, где  $R^3$  представляет собой метил.
32. Соединение по любому из п.п. 20-29, где  $R^3$  представляет собой



где  $R^{66}$  выбран из группы, состоящей из H, галогена и  $-C_1-C_3$ алкокси.

33. Соединение по п. 32, где  $R^{66}$  представляет собой F.
34. Соединение, выбранное из группы, состоящей из любого из соединений AA-EV-2 и GA-NA, или его фармацевтически приемлемая соль и/или стереоизомер.
35. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль и/или стереоизомер.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-35 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, подходящая для перорального введения, парентерального введения, местного введения, интравагинального введения, интравенного введения, сублингвального введения, окулярного введения, трансдермального введения или назального введения.

38. Способ лечения депрессии, болезни Альцгеймера, расстройства дефицита внимания, шизофрении или тревожности у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-35 или фармацевтической композиции по п. 36 или 37.

39. Способ лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-35 или фармацевтической композиции по п. 36 или 37.

40. Способ лечения нейропатической боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-35 или фармацевтической композиции по п. 36 или 37.

41. Способ лечения травматического повреждения головного мозга у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-35 или фармацевтической композиции по п. 36 или 37.

42. Способ лечения нарушения нейроонтогенеза, связанного с синаптической дисфункцией, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-35 или фармацевтической композиции по п. 36 или 37.

43. Способ лечения когнитивного нарушения у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-35 или фармацевтической композиции по п. 36 или 37.

По доверенности