

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037481**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.01

(21) Номер заявки
201891609

(22) Дата подачи заявки
2017.01.13

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

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 3-((ГЕТЕРО-)АРИЛ)АЛКИЛ-8-АМИНО-2-ОКСО-1,3-ДИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНА**

(31) **16151013.6**

(32) **2016.01.13**

(33) **EP**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/EP2017/025006**

(87) **WO 2017/121648 2017.07.20**

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

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

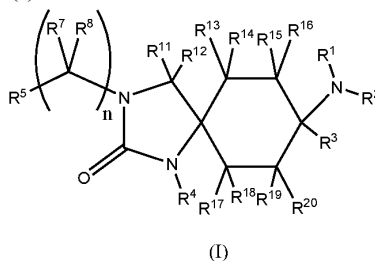
(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) BIGNAN G.C. ET AL.: "Recent advances towards the discovery of ORL-1 receptor agonists and antagonists", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 15, no. 4, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 357-388, XP002393017, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.15.4.357, page 378, left-hand column - page 380, right-hand column; figure 15

WO-A1-2009118168

WO-A1-2004043967

(57) Изобретение относится к производным 3-((гетеро-)арил)алкил-8-амино-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декана формулы (I)



их получению и применению в медицине, в частности при лечении боли.

B1**037481****037481****B1**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

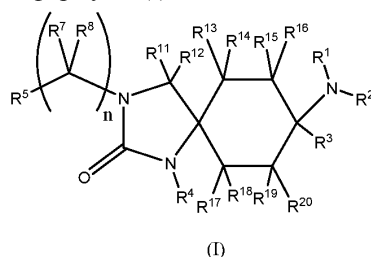
чить анальгетики, которые действуют на систему рецептора NOP, а также в определенной степени на систему рецептора MOR, и в то же время желательно обеспечить различие между центральной нервной активностью и периферической нервной активностью.

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

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

Указанная задача достигнута в соответствии с рассматриваемой патентной формулой.

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



где n означает 1, 2 или 3;

R¹ и R² независимо друг от друга означают

-H;

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

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

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

R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают -(CH₂)₃-6-; -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- или -(CH₂)₂-NR⁴-(CH₂)₂-, где R⁴ означает -H или -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br и -I;

предпочтительно при условии, что R¹ и R² одновременно не означают -H;

R³ означает

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

6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 6-14-членный арильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

R⁴ означает

-H;

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

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный,

моно- или полизамещенный; или где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент необязательно связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$ или $-S(=O)_2-$;

3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент необязательно связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$ или $-S(=O)_2-$;

6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 6-14-членный арильный фрагмент необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 6-14-членный арильный фрагмент необязательно связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$ или $-S(=O)_2-$; или

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент необязательно связан через $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$ или $-S(=O)_2-$;

R^5 означает

6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, который может быть необязательно связан с соединением общей формулы (I) не напрямую, а через линкер $-C_1-C_6$ -алкилен-;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} означают $-H$;

R^7 и R^8 независимо друг от друга означают $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$ или $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

R^7 и R^8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3-$;

где "моно- или полизамещенный" означает, что один или более атомов водорода заменены заместителем, независимо друг от друга выбранным из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $=O$, $-OR^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-OC(=O)OR^{21}$, $-OC(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)R^{22}$, $-NR^{21}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)OR^{22}$, $-NR^{23}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}C(=O)R^{22}$, $-NR^{21}C(=O)-OR^{22}$, $-NR^{23}C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}S(=O)_2R^{22}$, $-SR^{21}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2OR^{21}$ и $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$;

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

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

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

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

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

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

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

группы, состоящей из -F, -Cl, -Br и -I;

где "3-12-членный гетероциклоалкил" означает неароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов, причем каждый цикл независимо друг от друга содержит 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом сера может быть окислена ($S(=O)$ или $S(=O)_2$), а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом бициклические или трициклические системы могут иметь общий гетероатом(ы);

"5-14-членный гетероарил" означает ароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 5 до 14 кольцевых атомов, причем каждый цикл независимо друг от друга содержит 1, 2, 3, 4 или более гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом бициклические или трициклические системы могут иметь общий гетероатом(ы); и

"насыщенный или ненасыщенный" в отношении " C_1-C_6 -алкил" и " C_1-C_6 -алкилен-" означает "насыщенный C_1-C_6 -алкил", "насыщенный C_1-C_6 -алкилен-", "ненасыщенный C_1-C_6 -алкил, который означает винил, пропенил, аллил или пропаргил" или "ненасыщенный C_1-C_6 -алкилен-, который означает $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$ или $-CH=CH-C\equiv C-$ ";

или его физиологически приемлемая соль.

Предпочтительно арил включает, но не ограничивается этим, фенил и нафтил. Предпочтительно гетероарил включает, но не ограничивается этим, -1,2-бензодиоксол-, -пиразинил-, -пиридазинил-, -пиридинил-, -пиримидинил-, -тиенил-, -имидазол-, -бензимидазол-, -тиазол-, -1,3,4-тиадиазол-, -бензотиазол-, -оксазол-, бензоксазол-, -пиразол-, -хинолин-, -изохинолин-, -хиназолин-, -индол-, -индолин-, -бензо[с][1,2,5]оксадиазол-, -имидазо[1,2-а]пиразинил или -1Н-пирроло[2,3-б]пиридинил. Предпочтительно циклоалкил включает, но не ограничивается этим, -циклопропил-, -циклобутил-, -циклопентил- и -циклогексил-. Предпочтительно гетероциклоалкил включает, но не ограничивается этим, -азиридинил-, -азетидинил-, -пирролидинил-, -пиперидинил-, -пиперазинил-, -морфолин-, -сульфаморфолин-, -оксиридинил-, -оксетанил-, -тетрагидропиранил- и -пиранил-.

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

В предпочтительных вариантах реализации соединения по данному изобретению R^7 и R^8 независимо друг от друга означают -H, -F, -OH или $-C_1-C_6$ -алкил; предпочтительно -H.

В предпочтительных вариантах реализации соединения по данному изобретению R^7 и R^8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(CH_2)_2-$ (т.е. образуют циклопропильное кольцо) или $-(CH_2)_3-$ (т.е. образуют циклобутильное кольцо).

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

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

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

В другом предпочтительном варианте реализации

R^1 означает -H или $-CH_3$;

R^2 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через $-CH_2-$, незамещенный; предпочтительно $-CH_2$ -циклоалкил, $-CH_2$ -циклобутил или $-CH_2$ -циклопентил; или R^2 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент связан через $-CH_2-$, незамещенный; предпочтительно $-CH_2$ -оксетанил или $-CH_2$ -тетрагидрофуранил.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^3 означает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^3 означает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный группой $-OCH_3$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^3 означает 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, необязательно связанный через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещен-

ный. В предпочтительном варианте реализации R^3 означает -фенил незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 означает -фенил, незамещенный, моно- или дизамещенный группой -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃ или -OCH₂OCH₃, предпочтительно -F. В другом предпочтительном варианте реализации R^3 означает -бензил, незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 означает -бензил, незамещенный, моно- или дизамещенный группой -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃ или -OCH₂OCH₃, предпочтительно -F.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^3 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^3 означает -тиенил или -пиридинил, в каждом случае незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 означает -тиенил, -пиридинил, -имидазолил или бензимидазолил, в каждом случае незамещенный или монозамещенный группой -F, -Cl или -CH₃.

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

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -OCF₃, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -OC(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)NHC₁-C₄-алкилен-CN, -C(=O)NHC₁-C₄-алкилен-O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂; -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; или группой -C(=O)NR²¹R²², где R²¹ и R²² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают -(CH₂)₃₋₆-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- или -(CH₂)₂-NR^B-(CH₂)₂-, где R^B означает -H или -C₁-C₆-алкил; или -C(=O)NH-3-12-членным циклоалкилом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным или монозамещенным группой -F, -Cl, -Br, -I, -CN или -OH; или -C(=O)NH-3-12-членным гетероциклоалкилом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным или монозамещенным группой -F, -Cl, -Br, -I, -CN или -OH. Более предпочтительно R^4 означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный -O-C₁-C₄-алкилом или группой -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-. Более предпочтительно R^4 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-. Более предпочтительно R^4 означает -оксетанил, -тетрагидрофуранил или -тетрагидропиранил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанные -оксетанил, -тетрагидрофуранил или -тетрагидропиранил связаны через -CH₂- или -CH₂CH₂-.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 6-14-членный арильный фрагмент связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает -фенил, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный -фенил связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-. Более предпочтительно R^4 означает -фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный -фенил связан

через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^4 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент связан через $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный -фенил связан через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

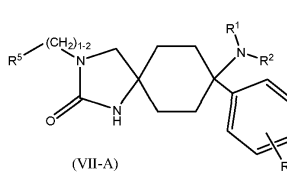
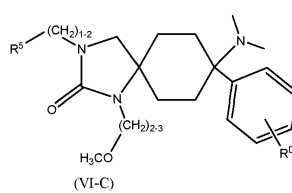
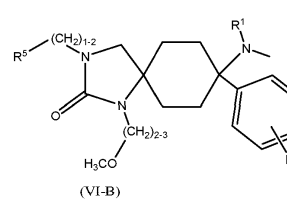
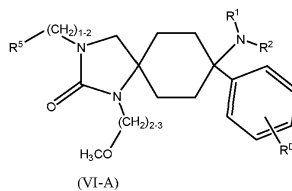
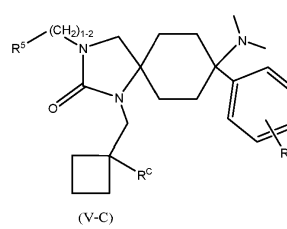
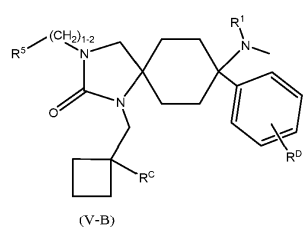
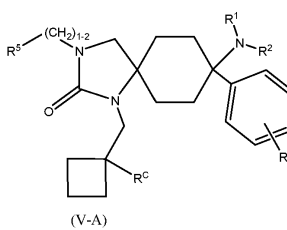
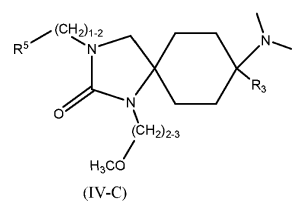
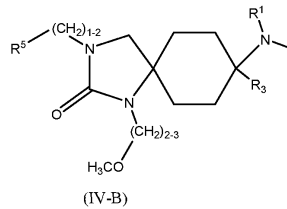
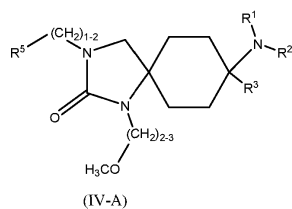
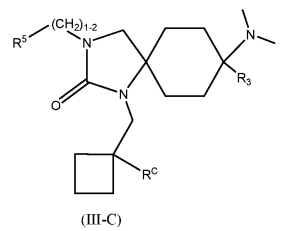
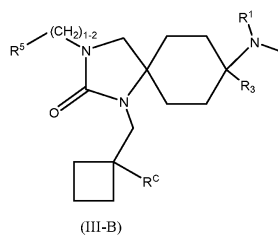
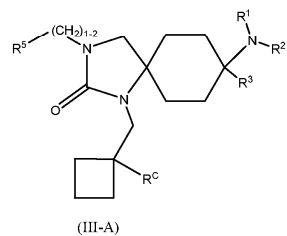
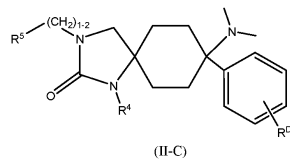
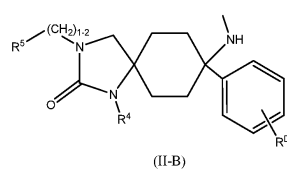
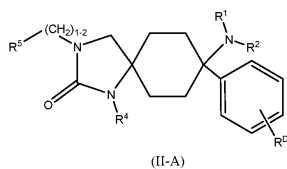
Более предпочтительно R^4 означает -пиридинил, -пиримидинил, -пиразинил или -пиразолинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила; где указанные -пиридинил, -пиримидинил, -пиразинил или -пиразолинил связаны через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

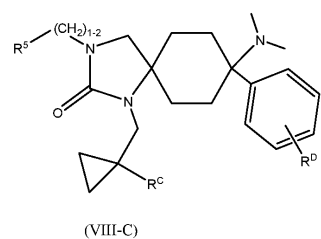
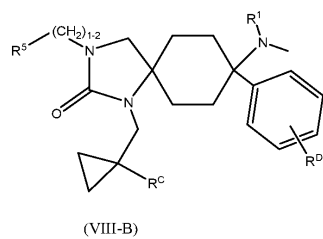
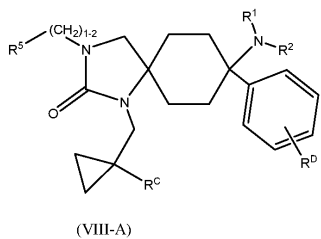
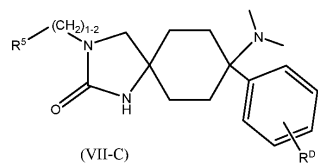
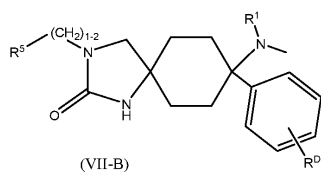
В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению n означает 1 или 2. Предпочтительно n означает 1.

В предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^5 означает -фенил, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^5 означает -фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{3-12-членного циклоалкила}$, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного; предпочтительно -циклопропила, насыщенного, незамещенного; $-\text{3-12-членного гетероциклоалкила}$, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного; предпочтительно, -пирролидинила, -пиперидинила, -морфолинила, -пиперизанила, -тиоморфолинила или -тиоморфолинил-диоксида, в каждом случае насыщенного, незамещенного или монозамещенного $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ (так, что он конденсирован с диоксоланильным кольцом); $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$; $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{CH}_3$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$; $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкилом и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкилом.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению R^5 означает -пиразинил, -пиридазинил, -пиридинил, -пиримидинил, -тиенил, -имидазолил, триазолил или -1,3-бензодиоксилил, в каждом случае незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^5 означает -пиразинил, -пиридазинил, -пиридинил, -пиримидинил, -тиенил, -имидазолил, -триазолил или -1,3-бензодиоксилил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил- OH , $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил- $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{3-12-членного циклоалкила}$, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного; предпочтительно -циклопропила, насыщенного, незамещенного; $-\text{3-12-членного гетероциклоалкила}$, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного; предпочтительно -пирролидинила, -пиперидинила, -морфолинила, -пиперизанила, -тиоморфолинила или -тиоморфолинил-диоксида, в каждом случае насыщенного, незамещенного или монозамещенного $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ (так, что он конденсирован с диоксоланильным кольцом); $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$; $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{CH}_3$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$; $-\text{SC}_1-\text{C}_4$ -алкилом; $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкилом и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкилом.

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





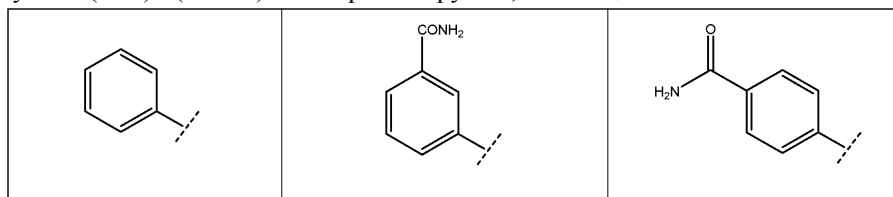
где в каждом случае R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено выше;

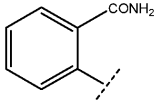
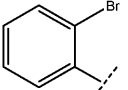
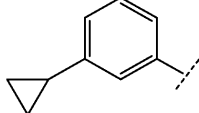
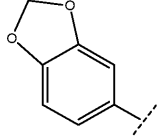
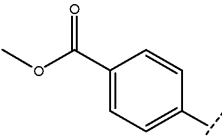
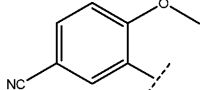
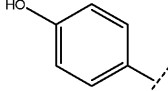
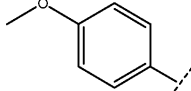
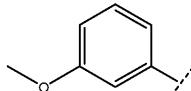
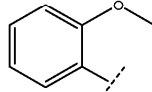
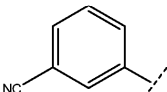
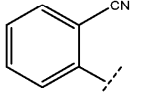
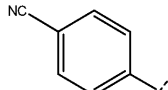
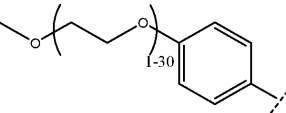
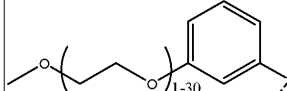
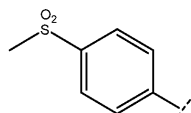
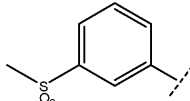
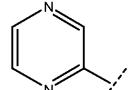
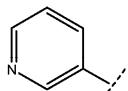
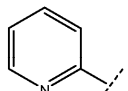
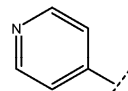
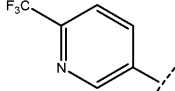
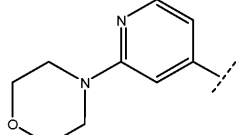
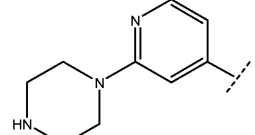
R^C означает -H, -OH, -F, -CN или -C₁-C₄-алкил; предпочтительно -H или -OH;

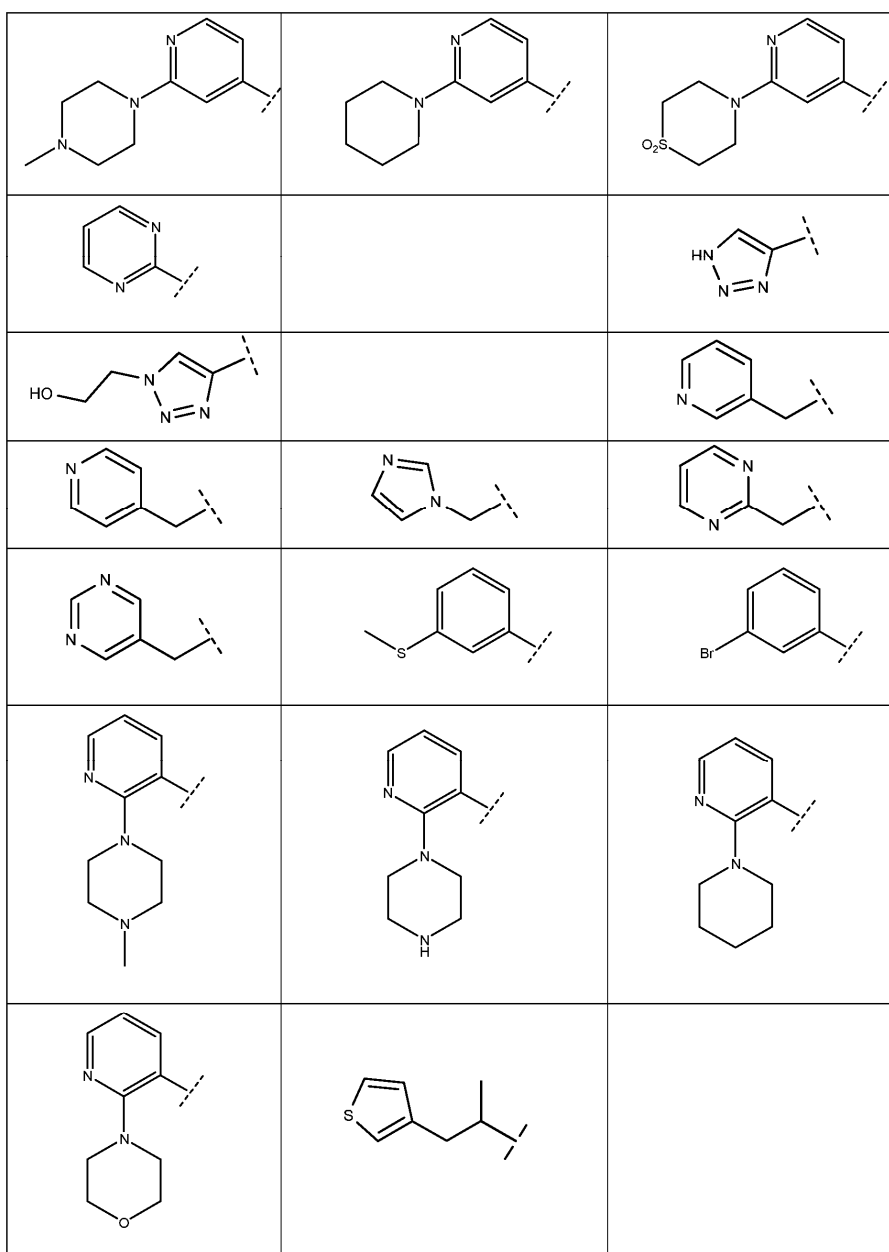
R^D означает -H или -F,

или его физиологически приемлемая соль.

Предпочтительно в соединениях общей формулы (I) или в любых соединениях в соответствии с общими формулами (II-A) - (VIII-C) R^5 выбран из группы, состоящей из:





В особенно предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению n означает 1 или 2;

R¹ означает -H или -CH₃;

R² означает -H или -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный группой -OH, -OCH₃, -C(=O)OCH₃ или -CN;

R³ означает

-C₁-C₄-алкил, необязательно монозамещенный группой -OCH₃;

-фенил, -тиенил или -пиридинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -O-CH₂-O-CH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ и SO₂CH₃; или

R⁴ означает

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -CO₂H, -C(=O)O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-C₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -C(=O)NH-C₁-C₄-алкил-CN, -C(=O)NCH₃-C₁-C₄-алкил-CN, -C(=O)NH-циклопропил-CN, -C(=O)NCH₃-циклопропил-CN, -C(=O)NH-C₁-C₄-алкил-OH, -C(=O)NCH₃-C₁-C₄-алкил-OH, -C(=O)NH-C₁-C₄-алкил-OCH₃, -C(=O)NCH₃-C₁-C₄-алкил-OCH₃, -C(=O)NRR', где R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают -(CH₂)₂₋₄;

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

3-6-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO₂H, -C(=O)O-C₁-C₄-алкила, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 3-6-членный гетероциклоалкил связан через -C₁-C₆-алкилен;

6-14-членный арил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO₂H, -C(=O)O-C₁-C₄-алкила, -OH и -O-C₁-C₄-алкила; где указанный 6-14-членный арил связан через -C₁-C₆-алкилен- или -S(=O)₂-;

5-14-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO₂H, -C(=O)O-C₁-C₄-алкила, -OH и -O-C₁-C₄-алкила; где указанный 5-14-членный гетероарил связан через -C₁-C₆-алкилен- или -S(=O)₂-;

R⁵ означает -фенил, -пиразинил, -пиридазинил, -пиридинил, -пиримидинил, -тиенил, -имидазолил, триазолил или -1,3-бензодиоксолил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила; -CF₃; -C₁-C₄-алкил-OH; -C₁-C₄-алкил-C(=O)NH₂; -3-12-членного циклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного; предпочтительно -циклопропила, насыщенного, незамещенного; -3-12-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного; -O-CH₂-O-; -O-C₁-C₄-алкила; -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H; -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃; -C(=O)OH; -C(=O)OC₁-C₄-алкила; -C(=O)NH₂; -C(=O)NHC₁-C₄-алкила; -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂; -SC₁-C₄-алкила; -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; и

R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ означают -H.

В особенно предпочтительном варианте реализации соединения по данному изобретению

n означает 1 или 2; и/или

R¹ означает -H или -CH₃; и/или

R² означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный; предпочтительно R² означает -CH₃ или -CH₂CH₃; более предпочтительно R¹ и R² оба означают -CH₃; и/или

R³ означает -фенил, -тиенил или -пиридинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ и SO₂CH₃; предпочтительно R³ означает -фенил, -тиенил или -пиридинил, в каждом случае незамещенный или замещенный группой -F; более предпочтительно R³ означает фенил, незамещенный; и/или

R⁴ означает

-H;

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

3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 3-6-членный циклоалкил связан через -C₁-C₆-алкилен; предпочтительно R⁴ означает 3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 3-6-членный циклоалкил связан через -CH₂- или -CH₂CH₂-; более предпочтительно R⁴ означает -циклобутил, незамещенный или монозамещенный группой -OH, где указанный -циклобутил связан через -CH₂-; и/или

R⁵ означает -фенил, -пиридазинил, -пиридинил или -пиримидинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила; -CF₃; -3-12-членного циклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного; предпочтительно -циклопропила, насыщенного, незамещенного; -3-12-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного; предпочтительно -пирролидинил, -пиперидинил, -морфолинил, -пиперизанил, -тиоморфолинил или -тиоморфолинил-диоксида, в каждом случае насыщенного, незамещенного или монозамещенного -C₁-C₄-алкилом; -O-CH₂-O- (так, что он конденсирован с диоксоланильным кольцом); -O-C₁-C₄-алкилом; -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H; -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃; -C(=O)OH; -C(=O)OC₁-C₄-алкилом; -C(=O)NH₂; -C(=O)NHC₁-C₄-алкилом; -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂; -S(=O)C₁-C₄-алкилом и -S(=O)₂C₁-C₄-алкилом; и/или

R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ означают -H.

В предпочтительных вариантах реализации соединения по данному изобретению выбрано из группы, состоящей из

SC_2001	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2002	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2003	цис-8-диметиламино-1-изопропил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2004	цис-1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2005	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-[метил-(2-метилпропил)амино]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2006	цис-2-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамида
SC_2007	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиразин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2008	цис-8-(Аллилметиламино)-1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2009	цис-4-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамида
SC_2010	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2011	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2012	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2013	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2014	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2015	цис-1-Бутил-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-

	дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2016	цис-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3- дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2017	цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3- дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2018	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4- метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2019	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-3- илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2020	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[3-[2-[2-[2-[2-(2- метоксизтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-фенил]метил]-8- фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2021	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-гидроксифенил)-3-[(4- метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она гидрохлорида
SC_2022	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(3- метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2023	цис-1-(Циклопентилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]- 8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2024	цис-8-диметиламино-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-[(4- метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2025	цис-8-диметиламино-1-(2-метокси-2-метилпропил)-3-[(4- метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2026	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8- фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2027	цис-3-[[1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3- дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензонитрила
SC_2028	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8- (метилпропиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2029	цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-3-[(3- метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2030	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3- дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пропионитрила
SC_2031	цис-1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)- 1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2032	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(оксетан-3-илметил)-8- фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2033	цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-3-(пиридин-3- илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2034	цис-8-диметиламино-1-(2-гидроксиэтил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8- фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2035	цис-8-диметиламино-1-(2,2-диметилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]- 8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2036	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метилбутил)-8- фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2037	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-[3- (трифторметилокси)-пропил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2038	цис-1-(2-Циклобутилэтил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8- фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2039	цис-1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-8-диметиламино-3-[(4-

	метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2040	цис-2-[[1-(Циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]метиламино]ацетонитрила
SC_2041	цис-1-(Циклобутилметил)-8-[(2-метоксиэтил)метиламино]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2042	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутилового эфира
SC_2043	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты; соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой
SC_2044	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2045	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты метилового эфира
SC_2046	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамида
SC_2047	цис-1-Бензил-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2048	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-метилацетамида
SC_2049	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-пропилацетамида
SC_2050	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метоксипропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2051	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2052	цис-8-диметиламино-1-(2-метоксиэтил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2053	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетонитрила
SC_2054	цис-8-диметиламино-1-гексил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2055	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидропиран-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2056	цис-1-(Циклогексил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2057	цис-N-(Цианометил)-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамида
SC_2058	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2059	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-(3-метоксипропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2060	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-(2-метоксиэтил)ацетамида
SC_2062	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2063	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N,N-диметилацетамида
SC_2064	цис-N-(1-Цианоциклопропил)-2-[8-диметиламино-3-[(4-

	метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамида
SC_2065	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-метил-N-пропилацетамида
SC_2066	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-(3-метоксипропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2067	цис-8-диметиламино-1-(3-гидроксипропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2068	цис-8-диметиламино-1-(4-метоксибутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2069	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2070	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклогексил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2071	цис-5-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пентаннитрила
SC_2072	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пропионамида
SC_2073	цис-1-(Циклобутилметил)-8-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2074	цис-1-[[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]метил]циклобутан-1-карбонитрила
SC_2075	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклопентил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2076	цис-3-[(2-бромфенил)метил]-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2077	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-метилпропионамида
SC_2078	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-пропилпропионамид
SC_2079	цис-8-диметиламино-1-[(1-фтор-циклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2080	цис-1-(2-Циклогексилэтил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2081	цис-3-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензонитрила
SC_2082	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-метил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2083	цис-8-диметиламино-1-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2084	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(2-тетрагидропиран-4-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2085	цис-4-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензонитрила
SC_2086	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[[6-(трифторметил)-пиридин-3-ил]метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2087	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[4-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-

	фенил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2088	цис-3-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамида
SC_2089	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-гидроксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2090	цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2091	цис-8-диметиламино-1-[(1-метоксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2092	цис-2-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензонитрила
SC_2093	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2094	цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2095	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2096	цис-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2097	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2099	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(пиримидин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2100	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-2,2-диметилпропионитрила
SC_2101	цис-2-[[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]метил]бензойной кислоты метилового эфира
SC_2102	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2103	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2104	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2105	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиримидин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2106	цис-3-[[1-[(5-Циано-2-метоксифенил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-4-метоксибензонитрила
SC_2107	цис-8-диметиламино-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2108	цис-8-диметиламино-1-(3-метокси-3-метилбутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2109	цис-2-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамида
SC_2110	цис-3-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамида
SC_2111	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2112	цис-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-

	метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2113	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2114	цис-3-Бензил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2115	цис-3-Бензил-8-диметиламино-1-этил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2117	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-[2-(метилсульфинил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2118	цис-8-диметиламино-1-[(2R)-2-гидроксипропил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2119	цис-8-диметиламино-1-[(2S)-2-гидроксипропил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2120	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2122	цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2123	цис-8-Амино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2124	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2125	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2126	цис-3-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-4-метоксибензонитрила
SC_2127	цис-8-диметиламино-1-этил-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2129	цис-8-диметиламино-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2130	цис-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2131	цис-8-диметиламино-8-[4-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2132	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пропионовой кислоты
SC_2133	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пропионовой кислоты трет-бутилового эфира
SC_2134	цис-2-[[1-(Циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]метиламино]уксусной кислоты метилового эфира
SC_2135	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метилбут-2-енил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2136	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфанилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2137	цис-3-[(3-бромфенил)метил]-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2138	цис-2-((8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)бензонитрила
SC_2139	цис-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2140	цис-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2141	цис-3-((8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)бензонитрила
SC_2142	цис-3-((8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-4-метоксибензонитрила

SC_2143	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-1,3- диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2144	цис-8-диметиламино-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4- ил]метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2145	цис-2-[4-[(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3- ил)метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида
SC_2146	цис-8-Метиламино-8-фенил-3-(1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-1,3- диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2147	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(п- толилсульфонил)-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2148	цис-2-[4-[(8-Метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3- ил)метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида
SC_2149	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3- диазаспиро[4.5]декан-1-карбоновой кислоты бензилового эфира
SC_2150	цис-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-метиламино- 8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2152	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-2-илэтил)-1,3- диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2153	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[[1-(2- гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-фенил-1,3- диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2155	цис-2-[4-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8- фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1- ил]ацетамида
SC_2156	цис-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H- [1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3- диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2159	цис-2-[4-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- диазаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида
SC_2160	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H- [1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2161	цис-2-[4-[[1-(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8- фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1- ил]ацетамида

SC_2162	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2163	цис-2-[4-[[1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1Н-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида
SC_2164	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-3-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2165	цис-8-диметиламино-3-[2-(1Н-имидазол-1-ил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2166	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-4-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2167	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиримидин-2-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2168	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиримидин-5-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2169	цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2170	цис-8-диметиламино-3-(1-метил-1-фенилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2171	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-фенилциклопропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2172	цис-8-диметиламино-1,3-бис[(2-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2173	цис-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2174	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-(1-метил-1-фенилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2175	цис-3-[(3-Циклопропилфенил)метил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2176	цис-3-(1,3-Бензодиоксол-4-илметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2177	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(1-фенилциклопропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2178	цис-4-[[8-диметиламино-3-[(2-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]метил]бензонитрила
SC_2179	цис-8-диметиламино-3-[(2-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2180	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2181	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2182	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2183	цис-8-диметиламино-3-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридин-4-ил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2184	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-[(2-пиперидин-1-ил-пиридин-4-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2185	цис-8-диметиламино-3-[(2-морфолин-4-ил-пиридин-4-ил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_2186	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-[(2-пиперазин-1-ил-пиридин-4-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она

и их физиологически приемлемых солей.

В соответствии с данным изобретением, если явно не указано иное, "-C₁-C₄-алкил", "-C₁-C₆-алкил" и любые другие алкильные остатки могут быть линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными. Линейный насыщенный алкил включает метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил и

н-гексил. Примеры разветвленного насыщенного алкила включают, но не ограничиваются этим, изопропил, втор-бутил и трет-бутил. Примеры линейного ненасыщенного алкила включают, но не ограничиваются этим, винил, пропен, аллил и пропаргил.

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

В соответствии с данным изобретением, если явно не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен-", "-C₁-C₄-алкилен" и любые другие алкиленовые остатки могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Примеры насыщенного алкилена включают, но не ограничиваются этим, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂CH(CH₃)-, C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂- и -C(CH₃)₂CH₂CH₂-.

Примеры ненасыщенного алкилена включают, но не ограничиваются этим, -CH=CH-, -OC-, -C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH-CH=CH- и -CH=CH-C≡C-.

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

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

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

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

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

В соответствии с данным изобретением "3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент" означает неароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов, причем каждый цикл независимо друг от друга содержит 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом сера может быть окислена (S(=O) или S(=O)₂), а остальные кольцевые атомы представляют собой

атомы углерода, и при этом бициклические или трициклические системы могут иметь общий гетероатом(ы). Примеры предпочтительных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, азиридин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, пиперидин, пиперазин, триазолидин, тетразолидин, оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиран, тиепан, тетрагидротиюфен, диазепан, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиadiaзолидин, морфолин, тиоморфолин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов по данному изобретению включают, но не ограничиваются этим, оксазолин, пиразолин, имидазолин, изоксазолин, тиазолин, изотиазолин и дигидропиран. 3-12-Членный гетероциклоалкильный фрагмент, который связан с соединением по данному изобретению, в своей периферической части может быть необязательно конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В таких случаях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают в сумму 3-12 кольцевых атомов 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов. Примеры 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, октагидро-1Н-индол, декагидрохинолин, декагидроизохинолин, октагидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин и декагидрохиноксалин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент. Примеры 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента, конденсированного с 6-14-членным арильным фрагментом, включают, но не ограничиваются этим, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, который связан через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент. Пример 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента, конденсированного с 5-14-членными гетероарильными фрагментами, включает, но не ограничивается этим, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин, который связан через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент.

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

В соответствии с данным изобретением, если явно не указано иное, 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов включают, но не ограничиваются этим, 2-карбоксамидо-N-пирролидинил-, 3,4-дигидрокси-N-пирролидинил, 3-гидрокси-N-пиримидинил, 3,4-дигидрокси-N-пиримидинил, 3-оксо-N-пиперазинил, -тетрагидро-2Н-тиопиранил-диоксид и тиоморфолинил-диоксид.

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

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

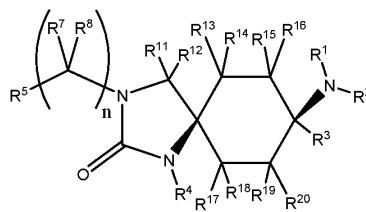
В соответствии с данным изобретением, если явно не указано иное, 6-14-членный арильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенных 6-14-членных арильных фрагментов включают, но не ограничиваются этим, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 2-метоксифенил и 3-метоксифенил.

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

В соответствии с данным изобретением 5-14-членный гетероарильный фрагмент может быть необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, т.е. 5-14-членный гетероарильный фрагмент может быть связан с соединением общей формулы (I) не напрямую, а может быть связан с ним через линкер $-C_1-C_6$ -алкилен-. Указанный линкер может быть связан с кольцевым атомом углерода или с кольцевым гетероатомом 5-14-членного гетероарильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются этим, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2$ -изоксазол, $-CH_2$ -имидазол, $-CH_2$ -пиридин, $-CH_2$ -пиримидин, $-CH_2$ -пиридазин, $-CH_2CH_2$ -оксазол, $-CH_2CH_2$ -изоксазол, $-CH_2CH_2$ -имидазол, $-CH_2CH_2$ -пиридин, $-CH_2CH_2$ -пиримидин и $-CH_2CH_2$ -пиридазин.

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

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

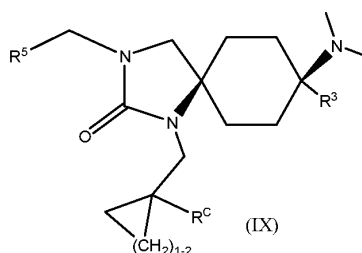


(I')

где R^1-R^5 , R^7 , R^8 , $R^{11}-R^{20}$ и n являются такими, как определено выше, или его физиологически приемлемая соль.

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

В предпочтительном варианте реализации соединение по данному изобретению имеет структуру общей формулы (IX)



где R^C означает -H или -OH;

R^3 означает -фенил или -3-фторфенил;

R^5 означает 6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный, или его физиологически приемлемая соль.

Предпочтительно R^5 выбран из -фенила, -пиридила, пиримидинила или -триазиола, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах реализации, предпочтительно в отношении рецепторов центральной нервной системы, соединения по данному изобретению

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

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах реализации, предпочтительно в отношении рецепторов центральной нервной системы, соединения по данному изобретению

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Предпочтительно композиция по данному изобретению является твердой, жидкой или пастообразной; и/или содержит соединение по данному изобретению в количестве от 0,001 до 99 мас.%, предпочти-

тельно от 1,0 до 70 мас.% от общей массы композиции.

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

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

Фармацевтическая композиция по данному изобретению содержит соединение по данному изобретению предпочтительно в количестве от 0,001 до 99 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 90 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 80 мас.%, наиболее предпочтительно от 1,0 до 70 мас.% и, в частности, от 2,5 до 60 мас.% от общей массы фармацевтической композиции.

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

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

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

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

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

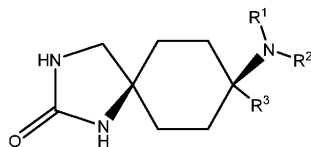
Количество соединений по данному изобретению, подлежащее введению пациенту, варьируется в зависимости от массы пациента, от типа введения, от показания и от тяжести заболевания. Как правило, вводят от 0,00005 до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,001 до 10 мг/кг по меньшей мере одного соединения по данному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

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

Ниже описаны предпочтительные способы синтеза.

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

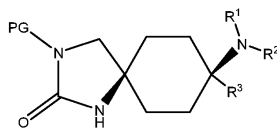
В предпочтительном варианте реализации синтез соединений по данному изобретению проводят по способу синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIa)



(IIIa)

где R¹, R² и R³ являются такими, как определено выше.

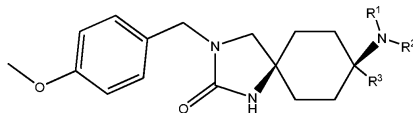
В другом предпочтительном варианте реализации синтез соединений по данному изобретению проводят по способу синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIb)



(IIIb)

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

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



(IIIc)

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

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

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

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

Примеры

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

Дополнительные сокращения:

насыщенный солевой раствор	насыщенный водный раствор хлорида натрия
KX	колоночная хроматография
cHex	циклогексан
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
ДМФА	N,N-диметилформамид
Et	этил
эфир	диэтиловый эфир
ЭА	этилацетат
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час(-ы)
H ₂ O	вода
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат
LDA	диизопропиламид лития
Me	метил
m/z	отношение массы к заряду
MeOH	метанол
MeCN	ацетонитрил
мин.	минуты
МС	масс-спектрометрия
NBS	N-бромсукцинимид
NEt ₃	триэтиламин

KX	колоночная хроматография
cHex	циклогексан
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
ДМФА	N,N-диметилформамид
Et	этил
эфир	диэтиловый эфир
ЭА	этилацетат
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час(-ы)
H ₂ O	вода
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат
LDA	диизопропиламид лития
Me	метил
m/z	отношение массы к заряду
MeOH	метанол
MeCN	ацетонитрил
мин.	минуты
МС	масс-спектрометрия
NBS	N-бромсукцинимид
NEt ₃	триэтиламин
ПЭ	петролейный эфир (60-80 °C)
Реакц. смесь	реакционная смесь
комн. т-ра	комнатная температура
ТЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
об./об.	объем к объему
мас./мас.	масса к массе

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

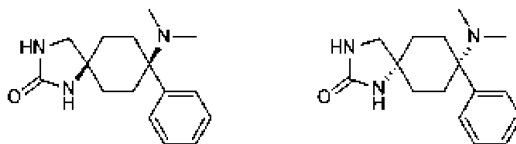
Все исходные материалы, которые не описаны в явном виде, были либо доступны в продаже (информация о поставщиках, таких как, например, Acros, Aldrich, Bachem, Butt park, Епамин, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, и т.д. представлена в базе данных доступных химических реактивов Symyx®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

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

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

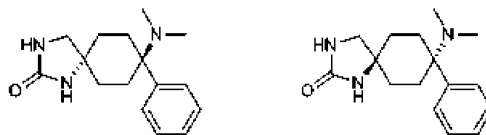
Примечание в отношении стереохимии.

Цис относится к относительной конфигурации соединений, описанных в данном документе, в которых оба атома азота изображены с одной стороны циклогексанового кольца, как продемонстрировано на следующей иллюстративной структуре. Существует два возможных изображения:



цис-конфигурация

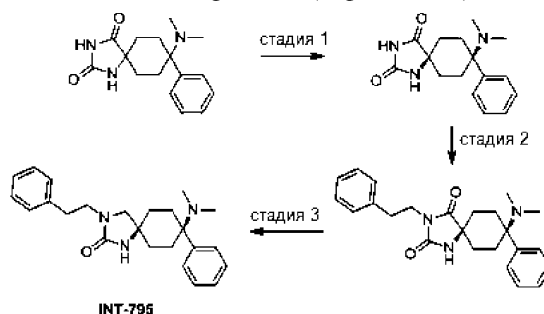
Транс относится к соединениям, в которых оба атома азота находятся на противоположных сторонах циклогексанового кольца, как продемонстрировано на следующей иллюстративной структуре. Существует два возможных изображения:



транс-конфигурация

Синтез промежуточных соединений

Синтез INT-795. цис-8-Диметиламино-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



INT-795

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

Диастереомерную смесь 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (20 г) (INT-976, стадия 1) суспендировали в метаноле (200 мл) и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали в горячем виде и промывали осадок метанолом (100 мл). Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением главного изомера цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (15 г) в виде грязновато-белого твердого вещества. Чистота по хиральной ВЭЖХ 98,93%, чистота по ВЭЖХ 98,61%.

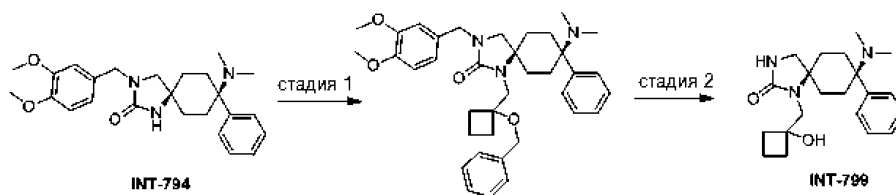
Стадия 2. цис-8-Диметиламино-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион.

Cs₂CO₃ (3,9 г, 10,98 ммоль) добавляли к раствору цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (1,5 г, 5,49 ммоль) в MeCN (20 мл) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляли (2-бромэтил)бензол (1,5 г, 8,24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали органический продукт ДХМ (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (230-400 меш) (5-10% метанола в ДХМ) с последующим промыванием пентаном получали 1,6 г (78%) цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона в виде белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,4).

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

Безводный AlCl₃ (1,27 г, 9,59 ммоль) добавляли к раствору LiAlH₄ (1 М в ТГФ) (7,6 мл, 7,67 ммоль) в ТГФ при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли цис-8-(диметиламино)-3-фенил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион (1,5 г, 4,60 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Смесь охлаждали до 0°C; гасили насыщ. водн. Na₂SO₄ (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (230-400 меш) (5-10% метанола в ДХМ) и последующего промывания пентаном получали 1 г (69%) цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-795) в виде белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,3). [M+H]⁺ 378.

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



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

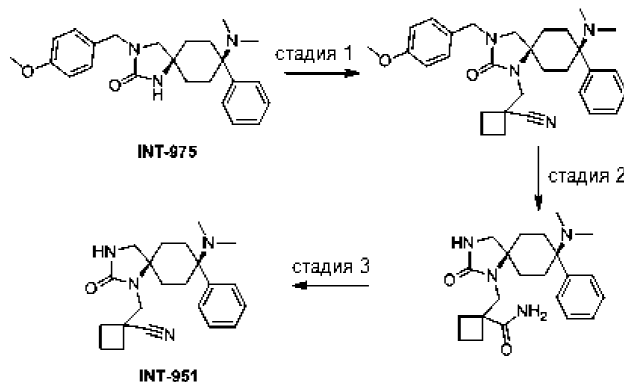
NaOH (1,42 г, 35,5 ммоль) добавляли к раствору цис-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-794) (3 г, 7,09 ммоль) в ДМСО (90 мл) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 30 мин. Добавляли ((1-(бромметил)циклобутокс)метил)бензол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

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

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

[M+H]⁺ 358,2.

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



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

NaH (50% в минеральном масле) (2,44 г, 50,89 ммоль) по частям добавляли к раствору цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-975) (5 г, 12,72 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0°C в течение 10 мин. По каплям добавляли 1-(бромметил)циклобутанкарбонитрил (4,4 г, 25,44 ммоль) в течение 10 мин при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили водой и экстрагировали органический продукт этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 5 г (неочищенный) 1-((цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрила в виде смолистой коричневой жидкости. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

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

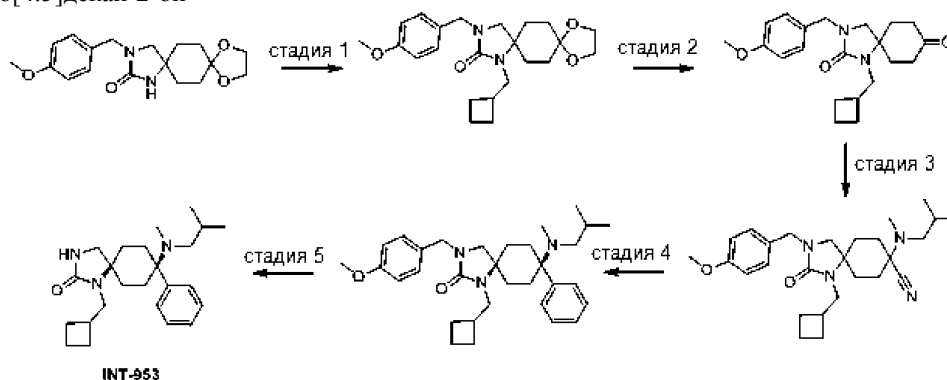
ТФК (100 мл) добавляли к 1-((цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-

дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрилу (5 г, 10,28 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (до pH 10) и экстрагировали органический продукт дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5 г (неочищенный) 1-((цис-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамид. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

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

Тионилхлорид (35 мл) добавляли к 1-((цис-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамиду (3,5 г, 9,11 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (до pH 10) и экстрагировали органический продукт дихлорметаном (3×150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1,3 г (34% за три стадии) цис-1-[(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил]циклобутан-1-карбонитрила (INT-951). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2.

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



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

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

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

К перемешанному раствору 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-она (1 г, 2,5 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли 10% водн. HCl (8 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Анализ ТСХ показал полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230-400 меш, EtOAc -петролейный эфир (1:3) → (3:7)) с получением 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (650 мг, 73%, бесцветное вязкое маслянистое вещество). Система ТСХ: EtOAc -петролейный эфир (6:4); $R_f=0,40$.

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

К перемешанному раствору N-изобутил-N-метиламина (1,34 мл, 11,23 ммоль) и $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (8 мл, 1:1, об./об.) добавляли 4н. водн. HCl (1,5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин при 0°C (ледяная баня). Добавляли раствор 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (1 г, 2,80 ммоль) в MeOH (7 мл) и KCN (548 мг, 8,42 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 20 мин. Анализ ТСХ показал полное расходование исходно-

го вещества Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (1,3 г, вязкое желтое маслянистое вещество). Система ТСХ: EtOAc-петролейный эфир (1:1); R_f=0,45. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

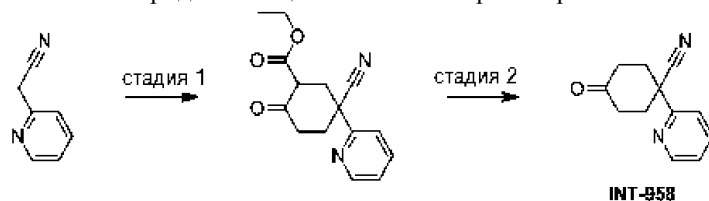
Стадия 4. цис-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Круглодонную колбу, содержащую 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (1,3 г, 2,81 ммоль), охлаждали на ледяной бане (~0°C) и медленно добавляли раствор фенолмагнийбромида (26 мл, ~2 М в ТГФ) при температуре от 0 до 5°C. Ледяную баню убирали и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин, затем разбавляли насыщ. водн. NH₄Cl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (4×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого вязкого маслянистого вещества. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230-400 меш, элюент: EtOAc-петролейный эфир (15:85)→(2:4)) с получением цис-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (135 мг, 10%, белое твердое вещество). Система ТСХ: EtOAc-петролейный эфир (1:1); R_f=0,6.

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

Круглодонную колбу, содержащую цис-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (130 мг, 0,25 ммоль), охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли смесь ТФК/CH₂Cl₂ (2,6 мл, 1:1, об./об.) при температуре от 0 до 5°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч, затем гасили метанольным NH₃ (10 мл, ~10% в MeOH) и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого вязкого маслянистого вещества. Остаток дважды очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230-400 меш, элюент: MeOH-CHCl₃ (1:99)→(2:98)) с получением цис-1-(циклобутилметил)-8-(метил-(2-метилпропил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-953) (65 мг, 66%, белое твердое вещество). Система ТСХ: MeOH-CHCl₃ (5:95); R_f=0,25; [M+H]⁺ 384,3.

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



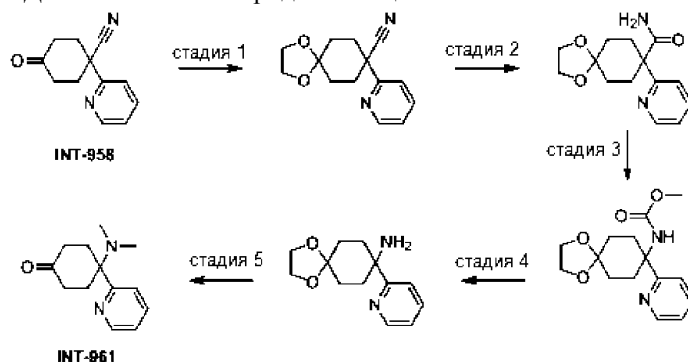
Стадия 1. Этил-5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилат.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Смесь 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксамид (25,0 г, 95,41 ммоль), гипохлорита натрия (5 мас.% водн. раствор, 700 мл, 477,09 ммоль) и KF·Al₂O₃ (125,0 г) в метаноле (500 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали твердый остаток метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 18,0 г (66%) метил-8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илкарбамата в виде светло-коричневого твердого вещества. (Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R_F=0,52).

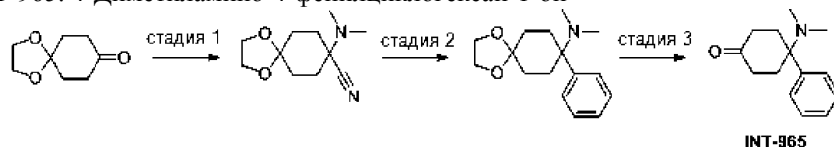
Стадия 4. 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.

Суспензию метил-8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илкарбамата (18,0 г, 61,64 ммоль) в 10 мас.% водн. NaOH (200 мл) нагревали до 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, твердый остаток промывали водой и экстрагировали объединенный фильтрат EtOAc (4×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,5 г (88%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин в виде светло-коричневого полутвердого вещества. (Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R_F=0,22).

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

Цианоборгидрид натрия (13,7 г, 0,213 моль) по частям добавляли к раствору 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин (12,5 г, 53,418 ммоль) и 35 мас.% водн. формальдегида (45 мл, 0,534 моль) в ацетонитриле (130 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 10,5 г (72%) 4-диметиламино-4-пиридин-2-илциклогексан-1-она (INT-961) в виде светло-коричневого твердого вещества. (Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R_F=0,32). [M+H]⁺ 219,1.

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



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

Диметиламина гидрохлорид (52 г, 0,645 моль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (35 г, 0,224 ммоль) в MeOH (35 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Раствор перемешивали в течение 10 мин и последовательно добавляли 40 мас.% водн. диметиламин (280 мл, 2,5 моль) и KCN (32 г, 0,492 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 44 г 8-(диметиламино)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (93%) в виде белого твердого вещества.

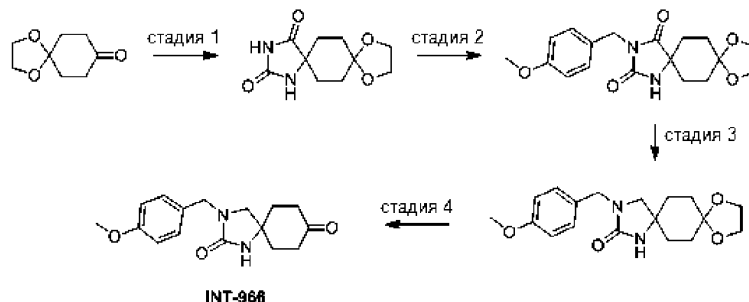
Стадия 2. N,N-Диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.

8-(Диметиламино)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (35 г, 0,167 моль) в ТГФ (350 мл) по каплям добавляли к раствору 3 М фенилмагнибромаида в диэтиловом эфире (556 мл, 1,67 моль) при -10°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре от -10 до 0°C, а затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли насыщ. водн. NH₄Cl (1 л) и экстрагировали EtOAc (2×600 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 60 г N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин в виде жидкости.

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

Раствор N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин (32 г, 0,123 моль) в бн. водн. HCl (320 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Водный слой подщелачивали до pH 10 твердым NaOH и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток промывали гексаном и сушили in vacuo с получением 7 г 4-диметиламино-4-фенилциклогексан-1-она (INT-965) (25% за 2 стадии) в виде коричневого твердого вещества. [M+H]⁺ 218,1.

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



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

KCN (93,8 г, 1441,6 ммоль) и (NH₄)₂CO₃ (271,8 г, 1729,9 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (150 г, 961 ммоль) в MeOH:H₂O (1:1 об./об.) (1,92 л) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили in vacuo с получением 120 г (55%) 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4^8.2^5]тетрадекан-1,3-диона. Фильтрат экстрагировали ДХМ (2×1,5 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением дополнительно 30 г (14%) 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4^8.2^5]тетрадекан-1,3-диона (система ТСХ: 10% метанола в ДХМ; R_f=0,4).

Стадия 2. 2-[(4-Метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4^8.2^5]тетрадекан-1,3-дион.

Cs₂CO₃ (258,7 г, 796,1 ммоль) добавляли к раствору 73a (150 г, 663,4 ммоль) в MeCN (1,5 л) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляли раствор п-метоксibenзилбромаида (96 мл, 663,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (1,0 л) и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×1,5 л). Объединенный органиче-

ский слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром и пентаном и сушили при пониженном давлении с получением 151 г (65%) 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazаспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-1,3-диона в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,6$).

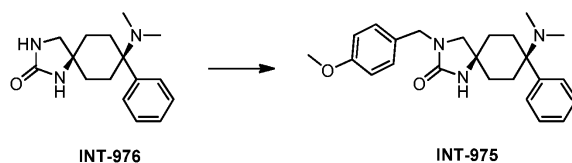
Стадия 3. 2-[(4-Метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazаспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-он.

AlCl_3 (144,3 г, 1082,6 ммоль) добавляли к раствору LiAlH_4 (2М в ТГФ) (433 мл, 866,10 ммоль) в ТГФ (4,5 л) при 0°C в атмосфере аргона и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazаспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-1,3-дион (150 г, 433,05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (500 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2×2,0 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 120 г (84%) 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazаспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-она в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ, $R_f=0,5$).

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

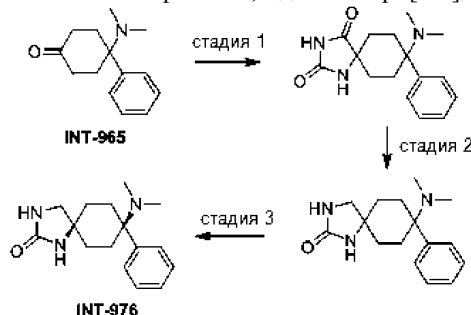
Раствор 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazаспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-она (120 г, 361,03 ммоль) в бн. водн. HCl (2,4 л) перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×2,0 л). Водный слой подщелачивали до pH 10, используя 50% водн. NaOH , а затем экстрагировали ДХМ (2 × 2,0 л). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток промывали гексаном и сушили *in vacuo* с получением 90 г 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (INT-966) в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,11.

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



KOtBu (1 М в ТГФ) (29,30 мл, 29,30 ммоль) добавляли к раствору цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она INT-976 (8,0 г, 29,30 ммоль) в ТГФ (160 мл) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляли 4-метоксибензилбромид (4,23 мл, 29,30 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Реакцию проводили в 2 партиях (2×8 г) и объединяли партии для очистки. После очистки неочищенного продукта колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в ДХМ) с последующим промыванием пентаном получали 11 г (47%) цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-975) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,2.

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



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

В закрытой пробирке суспендировали 4-диметиламино-4-фенилциклогексан-1-он (INT-965) (2 г, 9,22 ммоль) в 40 мл $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1 об./об.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3,62 г, 23,04 ммоль) и KCN (0,6 г, 9,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли ледяной водой и фильтровали через стеклянный фильтр. Твердый остаток сушили при пониженном давлении с получением 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (1,8 г, 86%) в виде грязновато-белого

кристаллического вещества (ТСХ: 80% EtOAc в гексане; $R_f=0,25$).

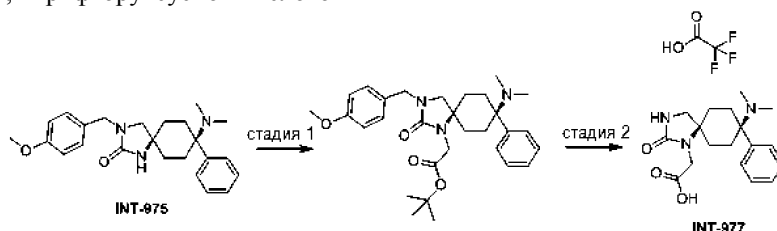
Стадия 2. 8-(Диметиламино)-8-фенил-1, 3-дiazаспиро[4, 5]декан-2-он.

LiAlH_4 (2 М в ТГФ) (70 мл, 139,4 ммоль) добавляли к раствору 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (10 г, 34,8 ммоль) в ТГФ/ Et_2O (2:1 об./об.) (400 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C . Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , гасили насыщенным раствором Na_2SO_4 (100 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 5,7 г (59%) 8-(диметиламино)-8-фенил-1, 3-дiazаспиро[4, 5]декан-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ, $R_f=0,3$).

Стадия 3. цис-8-Диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Смесь цис- и транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (8 г, 29,30 ммоль) очищали препаративной хиральной СЖХ (колонка: Chiralcel AS-H, 60% CO_2 , 40% (0,5% DEA в MeOH)) с получением 5 г цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-976) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,2.

Синтез INT-977. цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)уксусная кислота; соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



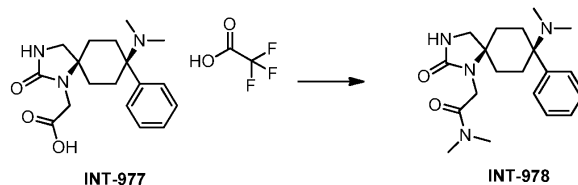
Стадия 1. цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир.

Раствор цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-975) (5,0 г, 12,7 ммоль) в ТГФ (18 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором LDA (2 М в смеси ТГФ/гептан/эфир, 25,4 мл, 50,8 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. Затем раствор снова охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутилбромацетат (5,63 мл, 38,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле получали трет-бутиловый эфир цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты (4,4 г).

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

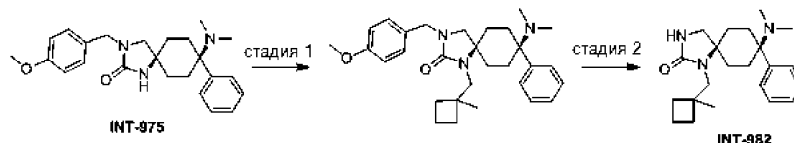
трет-Бутиловый эфир цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты (200 мг, 0,4 ммоль) растворяли в ТФК (5 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры все летучие вещества удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в ТГФ (1 мл) и по каплям добавляли к диэтиловому эфиру (20 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)уксусной кислоты; соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (INT-977) (119 мг) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,2.

Синтез INT-978. цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)-N,N-диметилацетамид



Соль цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)уксусной кислоты (INT-977) с трифторуксусной кислотой (119 мг, 0,35 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Последовательно добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,6 ммоль), диметиламин (0,54 мл, 1,1 ммоль) и ТЗР (0,63 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли 1 М водн. Na_2CO_3 (5 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3×5 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)-N,N-диметилацетамида (INT-978) (39 мг) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,2.

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



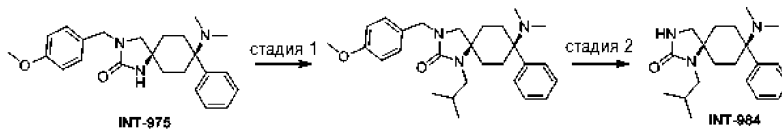
Стадия 1. *цис*-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он.

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

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

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

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



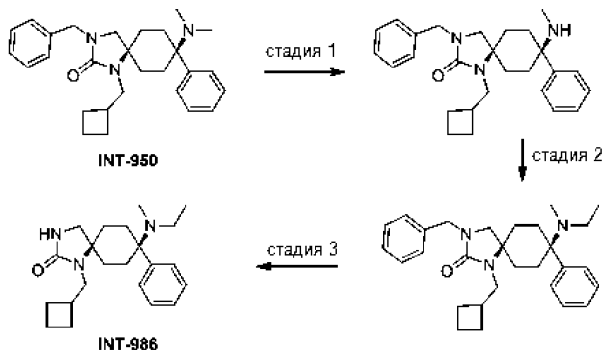
Стадия 1. *цис*-8-(Диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-он.

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

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

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

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



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

N-Йодсукцинимид (3,11 г, 13,92 ммоль) добавляли к раствору *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметил-амино-8-фенил-3-[фенилметил]-1,3-дiazаспи-ро[4.5]декан-2-она (INT-950) (4 г, 9,28 ммоль) в смеси ацетонитрила и ТГФ (1:1 об./об., 80 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в

течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали 2н. водн. NaOH до pH~10 и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток энергично перемешивали со смесью 10 мас.% водн. лимонной кислоты (5 мл) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали 5н. водн. NaOH до pH~10 и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением 3,5 г (неочищенный) цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она в виде полутвердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,60).

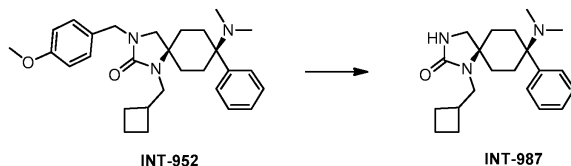
Стадия 2. цис-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

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

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

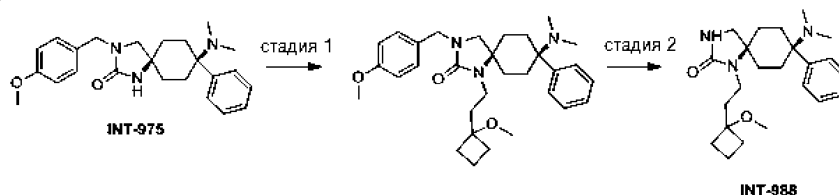
Металлический натрий (1,18 г, 51,68 ммоль, 10 экв.) добавляли к жидкому аммиаку (~25 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Добавляли раствор цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (2,3 г, 5,16 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем гасили насыщ. водн. NH₄Cl, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,30 г (72%) цис-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-986) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R_f=0,15). [M+H]⁺ 356,3.

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



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

Синтез INT-988. цис-8-(Диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



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

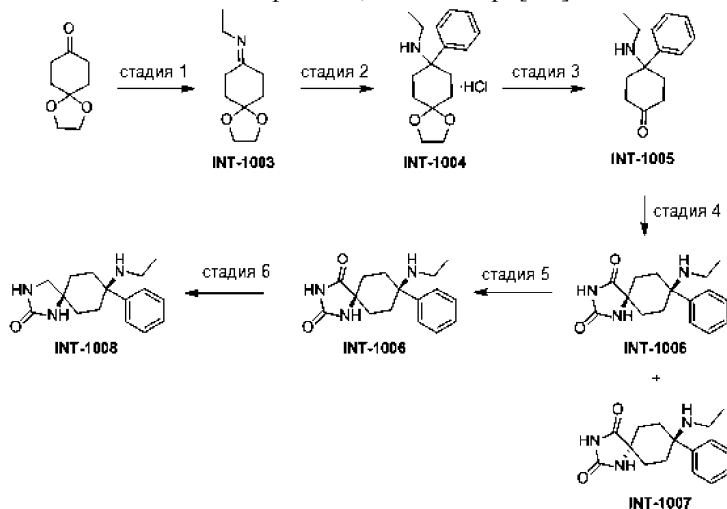
Гидроксид натрия (78,06 мг, 4,0 экв.) суспендировали в ДМСО (3,5 мл), перемешивали в течение 10 мин, добавляли 8-(диметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-975) (192,0 мг, 1,0 экв.), реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 2-(1-метоксициклобутил)этил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

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

Аналогично способу, описанному для INT-982, стадии 2, превращали цис-8-(диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он в цис-8-(диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-988).

Масса: m/z 386,3 ($M+H$)⁺.

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



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

Смесь 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (25,0 г, 160,25 ммоль, 1,0 экв.) и 2 М раствора EtNH₂ в ТГФ (200 мл, 2,5 экв. 400,64 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в атмосфере аргона и разбавляли остаток эфиром (60 мл) и добавляли свежеполученный раствор PhLi [полученный добавлением 2,5 М n-BuLi в ТГФ (70,5 мл, 1,1 экв. 176,27 ммоль) к раствору бромбензола (27,675 г, 1,1 экв. 176,275 ммоль) в эфире (100 мл) при -30°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, гасили насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (2×750 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×350 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилметилкетоне (100 мл) и добавляли триметилсилилхлорид (37,5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном, затем ТГФ с получением этил-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)амин гидрохлорида в виде грязновато-белого твердого вещества. Указанную реакцию проводили в 2 партиях в масштабе 25 г, и выход указан для 2 объединенных партий. Выход: 18% (17,1 г, 57,575 ммоль).

ЖХМС: m/z 262,2 ($M+H$)⁺.

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

К раствору этил-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)амин гидрохлорида (10,1 г, 34,0 ммоль, 1 экв.) в воде (37,5 мл) добавляли конц. водн. HCl (62,5 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали водн. NaOH (pH ~14) при 0°C и экстрагировали ДХМ (2×750 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-этиламино-4-фенилциклогексанона, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Указанную реакцию проводили еще в одной партии в масштабе 15,1 г, и выход указан для 2 объединенных партий. Выход: 92% (17,0 г, 78,34 ммоль).

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

К раствору 4-этиламино-4-фенилциклогексанона (17 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (250 мл) и воде (200 мл) добавляли (NH₄)₂CO₃ (18,8 г, 195,85 ммоль, 2,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли KCN (5,09 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.) и продолжали перемешивание при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (250 мл), EtOH (300 мл), гексаном (200 мл) и сушили при пониженном давлении с получением смеси цис- и транс-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (13,0 г, 45,29 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. Выход: 58% (13 г, 45,296 ммоль).

ЖХМС: m/z [M+]⁺ = 288,2.

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

К раствору смеси цис- и транс-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (12 г) в MeOH-ДХМ (1:1, 960 мл) добавляли раствору L-винной кислоты в MeOH (25 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем выдерживали в холодильнике в течение 16 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали MeOH-ДХМ (1:5, 50 мл) с получением тартратной соли 8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (7,5 г) в виде белого твердого вещества. К полученному твердому веществу добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (pH ~8) и экстрагировали полученную смесь 25% смесью MeOH-ДХМ (2×800 мл). Объединенный органический слой промывали водой (300 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 20% смесью ДХМ-гексана и сушили полученное твердое вещество при пониженном давлении с получением цис-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона в виде белого твердого вещества. Указанную стадию проводили в 2 партиях (12 г и 2,4 г), и выход указан для 2 объединенных партий. Выход: 31,2% (5,0 г, 17,421 ммоль).

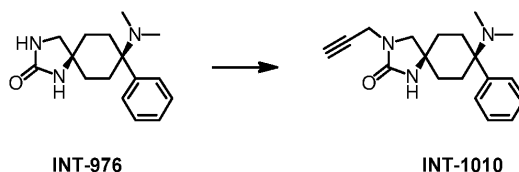
ЖХМС: m/z $[M+1]^+ = 288,0$.

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

К суспензии LiAlH_4 (793 мг, 20,91 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли суспензию цис-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (2,0 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) при 0°C и нагревали реакционную смесь при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. Na_2SO_4 (20 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали через слой целита. Остаток промывали 15% смесью MeOH-ДХМ (500 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с 15% смесью ДХМ-гексана с получением цис-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1008) (1,6 г, 5,86 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. Выход: 84% (1,6 г, 5,86 ммоль).

ЖХМС: m/z $[M+1]^+ = 274,2$.

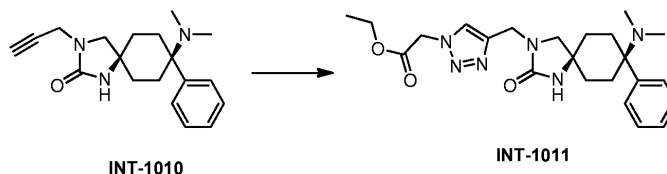
Синтез INT-1010. цис-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-(проп-2-ин-1-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



К раствору цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-976) (5,0 г, 18,31 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (500 мл) добавляли *t*-BuOK (3,07 г, 27,46 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 3-бромпропин (3,24 г, 13,18 ммоль, 1,2 экв., 80% в толуоле) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали ДХМ (800 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (нейтральный оксид алюминия; 1% MeOH/гексан) с получением цис-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(проп-2-ин-1-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1010) (3,0 г, 9,64 ммоль, 52%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Выход: 52% (3,0 г, 9,64 ммоль).

Масса: m/z 312,3 (M+H)⁺.

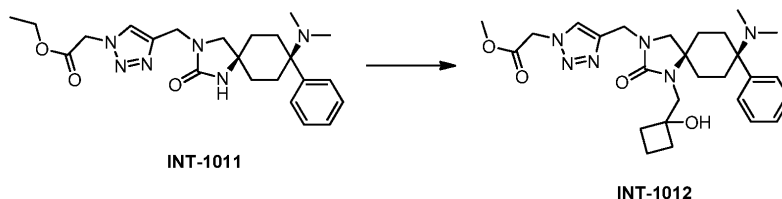
Синтез INT-1011. Этил-цис-2-(4-((8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат



К суспензии цис-8-диметиламино-8-фенил-3-проп-2-инил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1010) (1,0 г, 3,21 ммоль, 1,0 экв.) и этилового эфира азидоуксусной кислоты (0,37 мл, 3,21 ммоль, 1,0 экв.) в *t*-BuOH:H₂O (1:1, 18 мл) и 1 М воды. CuSO_4 (0,19 мл) добавляли аскорбат натрия (191 мг, 0,963 ммоль, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, нейтрализованный ТЕА; 10% MeOH/ДХМ) с получением этил-цис-2-(4-((8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетата (INT-1011) (1,0 г, 2,27 ммоль, 70%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Выход: 70% (1,0 г, 2,27 ммоль).

Масса: m/z 441,4 (M+H)⁺.

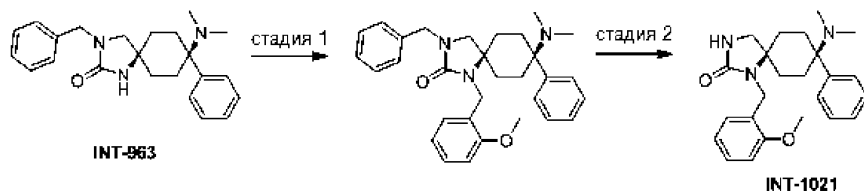
Синтез INT-1012. Метил-цис-2-(4-((8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат



К раствору цис-2-(4-((8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетата (INT-1011) (2,0 г, 4,54 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (30 мл) добавляли NaOH (727 мг, 18,18 ммоль, 4,0 экв.) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 30 мин. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор 1-оксаспиро[2.3]гексана (953 мг, 11,35 ммоль, 2,5 экв.) в ДМСО (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли MeOH (40 мл). Добавляли тионилхлорид (1,32 мл, 18,18 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли ДХМ (300 мл), медленно добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ (200 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель; 4% MeOH/ДХМ) с получением метил-цис-2-(4-((8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетата (INT-1012) (950 мг, 1,86 ммоль, 41%) в виде коричневого липкого вещества. После очистки выделенное соединение имело чистоту ~60% и использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. Выход: 41% (950 мг, 1,86 ммоль).

Масса: m/z 509,4 (M+H)⁺.

Синтез INT-1021. цис-1-(2-Метоксибензил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1. цис-3-Бензил-8-(диметиламино)-1-(2-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

NaH (0,15 г, 3,30 ммоль) добавляли к раствору цис-3-бензил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-963) (0,4 г, 1,10 ммоль) в ДМФА (8 мл) при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, по частям добавляли 1-(бромметил)-2-метоксибензол (0,33 г, 1,65 ммоль), ледяную баню убирали и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь гасили холодной водой (наблюдали образование осадка), осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением 450 мг (84%) цис-3-бензил-8-(диметиламино)-1-(2-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,7).

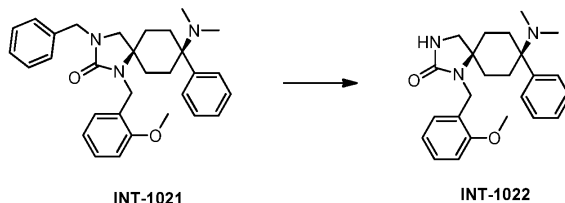
Стадия 2. цис-8-(Диметиламино)-1-(2-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1021).

цис-3-Бензил-8-(диметиламино)-1-(2-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (0,45 г, 0,93 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к металлическому натрию (0,21 г, 9,316 ммоль) в жидком аммиаке (10 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, гасили насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. После очистки остатка препаративной ТСХ с использованием 2% метанола в ДХМ в качестве элюента получали 170 мг твердого вещества, которое промывали пентаном с получением 150 мг (40%) цис-8-(диметиламино)-1-(2-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1021) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,3).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,34-7,18 (м, 7H), 6,96 (д, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,20 (с, 2H), 2,59-2,55 (м, 2H), 1,98-1,90 (м, 8H), 1,37-1,30 (м, 4H).

Масса: m/z 394,3 [M+H]⁺

Синтез INT-1022. *цис*-8-(Диметиламино)-1-(2-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он

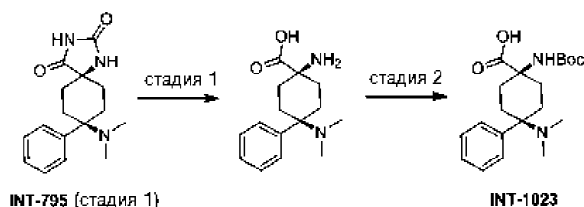


Аналогично способу, описанному для INT-986 (стадия 1) *цис*-8-(диметиламино)-1-(2-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он приводили во взаимодействие с *N*-йодсукцинимидом для его превращения в *цис*-1-(2-метоксибензил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1022).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,39 (д, 2H), 7,29 (т, 2H), 7,23-7,15 (м, 3H), 6,96 (д, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,25 (с, 2H), 2,13 (м, 1H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,82-1,80 (м, 5H), 1,64-1,58 (м, 2H), 1,34-1,31 (м, 2H).

Масса: m/z 380,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез INT-1023. *цис*-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1. Синтез *цис*-1-амино-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанкарбоновой кислоты.

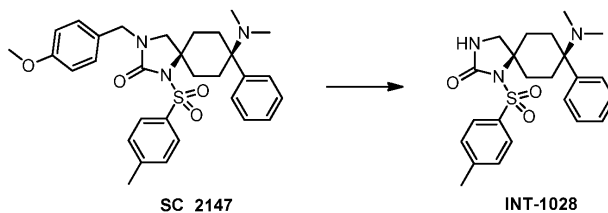
$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (36,87 г, 117,07 ммоль) добавляли к раствору *цис*-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (12 г, 41,81 ммоль) в воде (450 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 8 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (22,97 г, 146,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 8 ч, затем фильтровали через целит и промывали осадок водой. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 6,5 г неочищенной *цис*-1-амино-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанкарбоновой кислоты. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,1$).

Стадия 2. Синтез *цис*-1-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанкарбоновая кислота (INT-1023).

K_2CO_3 (4,74 г, 34,34 ммоль) добавляли к раствору *цис*-1-амино-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанкарбоновой кислоты (3,0 г, 11,4 ммоль) в смеси воды и ТГФ (40 мл, 1:1 об./об.) при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли Boc_2O (3,24 г, 14,85 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой, подкисляли ледяной уксусной кислотой (pH ~4) и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2×150 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (нейтральный оксид алюминия, 10% метанола в ДХМ в качестве элюента) и дополнительно очищали промыванием пентаном с получением 1,0 г (24%) *цис*-1-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанкарбоновой кислоты (INT-1023) в виде белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,10$).

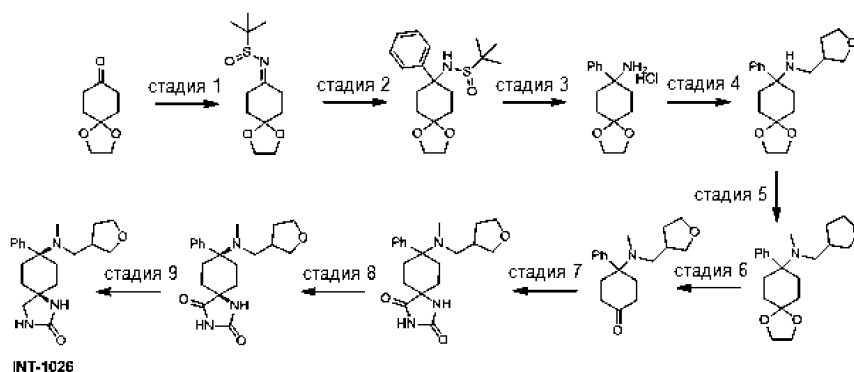
Масса: m/z 361,2 $(\text{M}-\text{H})^-$.

Синтез INT-1028. *цис*-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Аналогично способу, описанному для INT-982, стадии 2, *цис*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (SC-2147) обрабатывали ТФК для его превращения в *цис*-8-(диметиламино)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1028).

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



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

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

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

Фенилмагнийбромид (1 М в ТГФ, 116 мл, 116 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-метил-N-(1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамида (10 г, 38,61 ммоль) в ТГФ (500 мл) при -10°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре от -10 до 0°C. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл) при 0°C и экстрагировали органический продукт EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 40-60% этилацетата в гексане) с получением 6,0 г (46%) 2-метил-N-(8-фенил-1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамида в виде жидкости (система ТСХ: 70% этилацетата в гексане; $R_f=0,30$).

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

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

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

Цианоборгидрид натрия (2,17 г, 33,45 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-амина гидрохлорида (3,0 г, 11,15 ммоль) и тетрагидрофуран-3-карбальдегида (4,46 мл, 22,30 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* при 30°C и добавляли к остатку насыщ. водн. NaHCO_3 . Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением 3 г (неочищенный) 8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-амина в виде полутвердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,22$).

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

Цианоборгидрид натрия (1,76 г, 28,39 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-амина (3,0 г, 9,46 ммоль), 37% формальдегида в воде (7,70 мл, 94,60 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и добавляли к остатку насыщ. водн. NaHCO_3 . Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) с получением 2,50 г (83%) N-метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-амина в виде полутвердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ;

$R_f=0,25$).

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

5% раствор серной кислоты в воде (25 мл) добавляли к N-метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амину (2,50 г, 7,55 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали органический продукт ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 2,0 г (неочищенный) 4-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанона в виде густой жидкости (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ, $R_f=0,20$).

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

4-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанон (1,50 г, 5,22 ммоль) суспендировали в 30 мл $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1 об./об.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,9 г, 13,05 ммоль) и KCN (0,34 г, 5,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали органический продукт ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 1,0 г (неочищенный) 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона в виде твердого вещества (система ТСХ: 70% этилацетата в гексане; $R_f=0,18$).

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

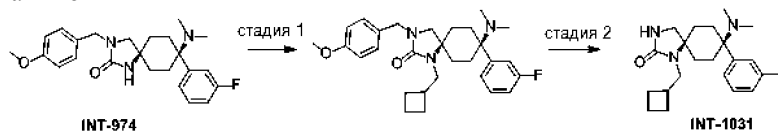
Диастереомерную смесь 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (1,0 г) разделяли обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 400 мг изомера 1 (цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион) и 60 мг изомера 2 (транс-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион), а также 300 мг смеси обоих изомеров. Условия обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ: подвижная фаза: 10 mM бикарбоната аммония в смеси H_2O /ацетонитрил, колонка: X-BRIDGE-C18 (150×30), 5 мкм, градиент (Т/В%): 0/35, 8/55, 8,1/98, 10/98, 10,1/35, 13/35, скорость потока: 25 мл/мин, разбавитель: подвижная фаза + ТГФ.

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

LiAlH_4 (1 M в ТГФ) (4,48 мл, 4,48 ммоль) добавляли к раствору цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (изомер-1) (0,4 г, 1,12 ммоль) в $\text{TFO}:\text{Et}_2\text{O}$ (2:1 об./об., 15 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. Na_2SO_4 (1000 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) с получением 0,3 г (78%) цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1026) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ, $R_f=0,2$).

ЖХМС: m/z $[\text{M}+1]^+ = 344,2$.

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



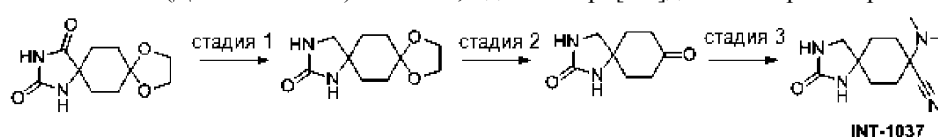
Стадия 1. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

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

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

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

Синтез INT-1037. 8-(Диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил



Стадия 1. 9,12-Диокса-2,4-диазадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-он.

Алюмогидрид лития (2,2 экв., 292 ммоль) суспендировали в ТГФ (400 мл) и охлаждали суспензию до 0°C. По частям добавляли 8-(диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он (В, 75 мг, 0,261 ммоль) (стадия 1 получения INT-965) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C, затем в течение ночи при комнатной температуре, а затем 2 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно гасили насыщ. водн. Na₂SO₄, добавляли EtOAc (400 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч, а затем оставляли без перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и промывали EtOAc и MeOH. Полученный твердый остаток суспендировали в метаноле и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток тщательно суспендировали в воде (50 мл) при 40°C, осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением 9,12-диокса-2,4-диазадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-она (11,4 г, 41%).

Масса: m/z 213,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. 1,3-Диазаспиро[4.5]декан-2,8-дион.

Аналогично способу, описанному для INT-1003, стадии 3, 9,12-диокса-2,4-диазадиспиро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан-3-он обрабатывали конц. водн. HCl для его превращения в 1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,8-дион.

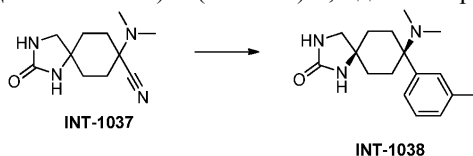
Масса: m/z 169,1 (M+H)⁺.

Стадия 3. 8-(Диметиламино)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (INT-1037).

Аналогично способу, описанному для INT-965, стадии 1, 1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,8-дион обрабатывали диметиламином и цианидом калия для его превращения в 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (INT-1037).

Масса: m/z 223,2 (M+H)⁺.

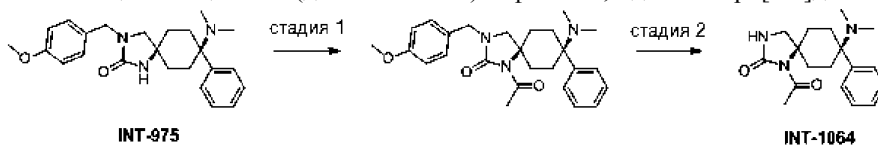
Синтез INT-1038. цис-8-(Диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он



К суспензии 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (200 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 1 М бром(м-толил)магний в ТГФ (4 экв., 3,6 ммоль, 3,6 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли дополнительную порцию 1 М бром(м-толил)магния в ТГФ (1 экв., 0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили метанолом/водой. К полученной смеси добавляли твердый NH₄Cl и ДХМ и отфильтровывали осадок. Органическую фазу фильтрата отделяли, а водную фазу экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические фазы сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH, от 100/0 до 65/35) с получением цис-8-(диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1038) (81 мг, 31%).

Масса: m/z 288,2 (M+H)⁺.

Синтез INT-1064. цис-1-Ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1. цис-1-Ацетил-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он.

К раствору цис-8-диметиламино-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она (INT-975) (19,5 г, 49,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (180 мл) добавляли 2,5 М раствор n-BuLi в гексане (39,7 мл, 99,23 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор ацетилхлорида (7,7 г, 99,23 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (20 мл) при 0°C. Охлаждающую баню убирали, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем снова охлаждали до 0°C, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель; 30% EtOAc/гексан) с получением цис-1-ацетил-8-диметиламино-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она (6,1 г, 14,02 ммоль, 28%) в виде светло-желтого липкого вещества.

Масса: m/z 436,3 [M+H]⁺

Стадия 2. цис-1-Ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1064).

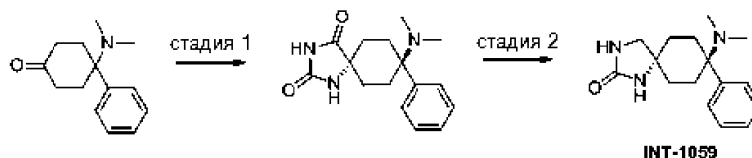
К раствору цис-1-ацетил-8-диметиламино-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-

2-она (5,0 г, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (60 мл) добавляли раствор нитрата аммония-церия (IV) (18,98 г, 34,5 ммоль, 3,0 экв.) в воде (60 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водн. раствором NaHCO_3 solution (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, нейтрализованный TEA; 2/3 об./об. EtOAc/гексан) с получением *цис*-1-ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1064) в виде грязновато-белого твердого вещества. Выход: 61% (4,9 г, 15,55 ммоль).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,57 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 5H), 3,21 (с, 2H), 3,03 (т, 2H, $J=12,78$ Гц), 2,60 (д, 2H, $J=13,32$ Гц), 2,32 (с, 3H), 1,89 (с, 6H), 1,37-1,32 (м, 4H).

Масса: m/z 316,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



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

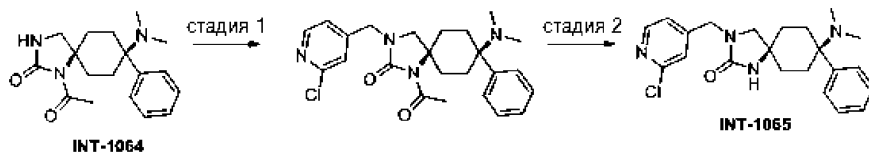
К перемешанному раствору 4-диметиламино-4-фенилциклогексанона (250,0 г, 1,15 моль, 1,0 экв.) в EtOH (2,5 л) и воде (2,1 л) добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (276,2 г, 2,87 моль, 2,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли KCN (74,92 г, 1,15 моль,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

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

Аналогично способу, описанному для INT-976, стадии 2, *транс*-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион обрабатывали LiAlH_4 для его превращения в *транс*-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1059).

Масса: m/z 274,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Синтез INT-1065. *цис*-3-((2-Хлорпиридин-4-ил)метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1. *цис*-1-Ацетил-3-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

К раствору *цис*-1-ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1064) (1 г, 3,17 ммоль) в ДМФА (37 мл) по частям добавляли гидрид натрия (60 мас.% в минеральном масле, 1,25 экв., 3,96 ммоль, 159 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли 2-хлор-4-(хлорметил)пиридин (1,25 экв., 3,96 ммоль, 0,485 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл), водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент MeCN/ДХМ 98/2) с получением 1215 мг (87%) *цис*-1-ацетил-3-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она.

Масса: m/z 441,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

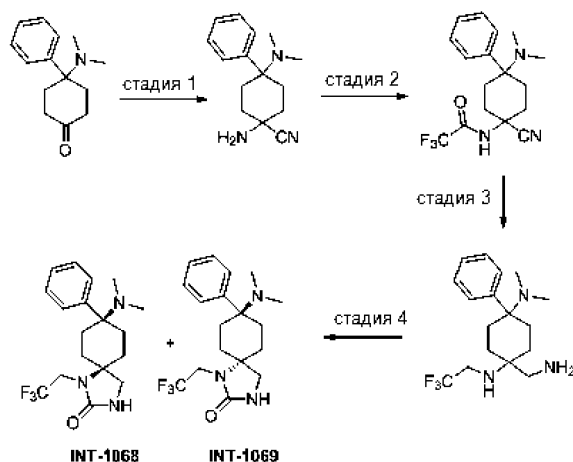
Стадия 2. *цис*-3-((2-Хлорпиридин-4-ил)метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1065).

К раствору *цис*-1-ацетил-3-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-

диазапибро[4.5]декан-2-она (1140 мг, 2,59 ммоль) в ТГФ/МеОН (2:1 об./об., 15 мл) добавляли 3 М водн. NaOH (26 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре, а затем экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 932 мг (90%) цис-3-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазапибро[4.5]декан-2-она (INT-1065), который использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Масса: m/z 399,2 (M+H)⁺.

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



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

К перемешанному раствору 4-диметиламино-4-фенилциклогексанона (50 г, 230,096 ммоль) в МеОН (400 мл) добавляли NH₄Cl (24,6 г, 460,8 ммоль), затем NH₄OH (400 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Добавляли NaCN (22,5 г, 460,83 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3×750 мл). Объединенный органический слой промывали водой (750 мл), насыщенным соевым раствором (750 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью ДХМ/гексан с получением неочищенного 1-амино-4-диметиламино-4-фенилциклогексанкарбонитрила (50 г, 90%) в виде грязновато-белого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: m/z [M+H]⁺ = 244,2 (ММ расч. 244,09).

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

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

ЖХМС: m/z [M+1]⁺ = 339,9 (ММ расч. 339,36).

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

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

ЖХМС: m/z [M+1]⁺ = 330,0 (ММ расч. 329,40).

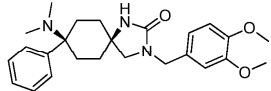
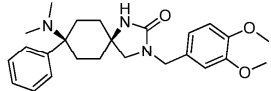
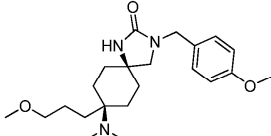
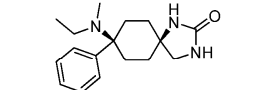
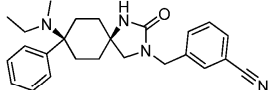
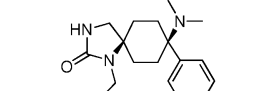
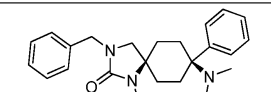
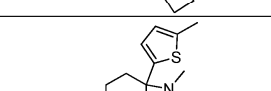
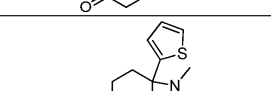
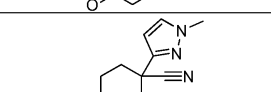
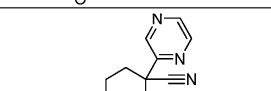
Стадия 4. цис- и транс-8-Диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1,3-диазапибро[4.5]декан-2-он (INT-1068 и INT-1069).

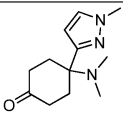
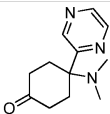
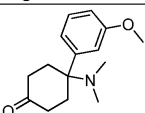
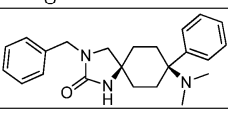
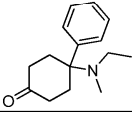
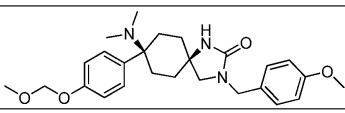
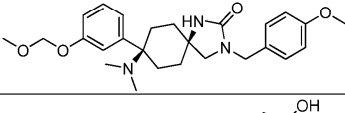
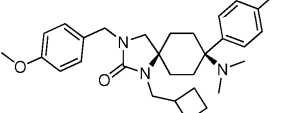
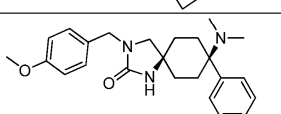
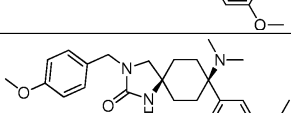
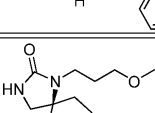
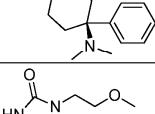
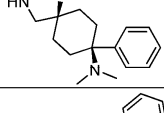
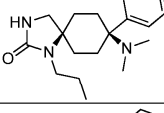
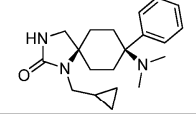
К раствору 1-аминометил-N',N'-диметил-4-фенил-N-(2,2,2-трифтор-этил)циклогексан-1,4-диамина (4,2 г, 12,76 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (60 мл) добавляли КОН (4,29 г, 76,56 ммоль, 6,0 экв.) в воде

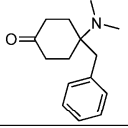
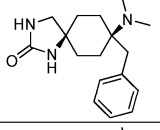
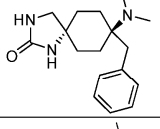
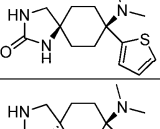
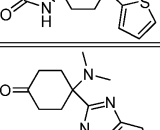
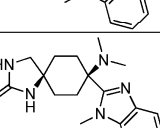
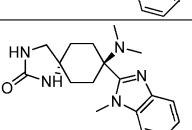
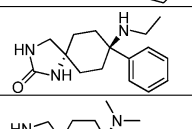
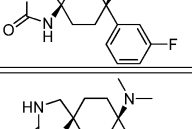
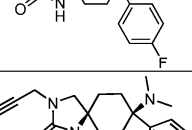
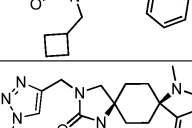
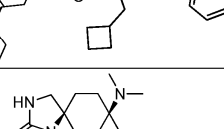
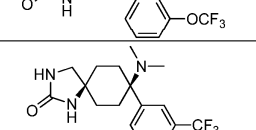
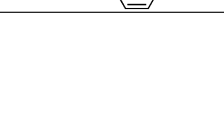
(120 мл) при 0°C, затем добавляли COCl_2 (15,6 мл, 44,66 ммоль, 3,5 экв., 20% в толуоле) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщ. раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением *цис*-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1068) (1,5 г) (главный изомер, полярное пятно на ТСХ) и *транс*-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1069) в качестве второстепенного изомера (неполярное пятно на ТСХ) (120 мг, 92,93% по ВЭЖХ) в качестве грязновато-белых твердых веществ.

цис-Изомер: ЖХМС: m/z $[\text{M}+1]^+ = 356,2$ (ММ расч. = 355,40). ВЭЖХ: 98,53%, колонка: Xbridge C-18 (100×4,6), 5 мкм, разбавитель: MeOH, подвижная фаза: А) 0,05% ТФК в воде; В) ACN, скорость потока: 1 мл/мин., $R_t=5,17$ мин. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,43-7,27 (м, 5H), 6,84 (с, 1H), 3,30-3,25 (м, 4H), 2,66-2,63 (д, 2H, $J=12,72$ Гц), 1,89 (с, 6H), 1,58-1,51 (м, 2H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,33-1,23 (м, 2H).

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

Промежуточное соединение	Химическое название		по аналогии со способом	m/z $[\text{M}+1]^+$
INT-794	<i>цис</i> -3-(3,4-диметоксibenзил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2097	424,3
INT-796	<i>цис</i> -8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-(3-метоксипропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	390,3
INT-797	<i>цис</i> -8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-798	<i>цис</i> -3-[[8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензонитрил		SC_2097	403,3
INT-949	<i>цис</i> -8-диметиламино-1-этил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	302,2
INT-950	<i>цис</i> -1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[фенилметил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2125	432,3
INT-954	4-диметиламино-4-(5-метилтиофен-2-ил)-циклогексан-1-он		INT-965	238,1
INT-955	4-диметиламино-4-тиофен-2-илциклогексан-1-он		INT-965	224,1
INT-956	1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-циклогексан-1-карбонитрил		INT-958	204,1
INT-957	4-оксо-1-пиразин-2-илциклогексан-1-карбонитрил		INT-958	202,1

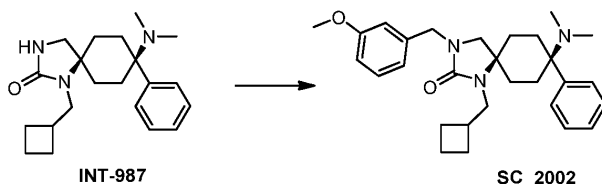
INT-959	4-диметиламино-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-циклогексан-1-он		INT-961	222,2
INT-960	4-диметиламино-4-пиразин-2-илциклогексан-1-он		INT-961	220,1
INT-962	4-диметиламино-4-(3-метоксифенил)-циклогексан-1-он		INT-965	248,2
INT-963	цис-3-бензил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-975	364,2
INT-964	4-(этилметиламино)-4-фенилциклогексан-1-он		INT-965	232,2
INT-967	цис-8-диметиламино-8-[4-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	454,3
INT-968	цис-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	454,3
INT-969	цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2018	478,3
INT-970	цис-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	424,3
INT-972	цис-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	424,3
INT-979	цис-8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	346,2
INT-980	цис-8-диметиламино-1-(2-метоксизтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	332,2
INT-981	цис-8-диметиламино-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	316,2
INT-983	цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	328,2
INT-985	цис-1-(циклобутилметил)-8-(метилпропиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-986	370,3

INT-993	4-бензил-4-(диметиламино)циклогексанон		INT-965	232,3
INT-994	цис-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-995	транс-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-997	цис-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-976	280,1
INT-998	транс-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-976	280,1
INT-999	4-(диметиламино)-4-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)циклогексанон		INT-965	272,2
INT-1000	цис-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-976	328,2
INT-1001	транс-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-976	328,2
INT-1009	транс-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1008	274,2
INT-1024	цис-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-977 (стадия 2)	292,2
INT-1025	цис-8-(диметиламино)-8-(4-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-974, INT-977 (стадия 2)	292,2
INT-1029	цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(проп-2-ин-1-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1010	380,3
INT-1030	этил-цис-2-(4-((1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат		INT-1011	509,3
INT-1039	цис-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметокси)фенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	358,2
INT-1040	(цис)-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметил)фенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	342,2

INT-1041	(цис)-8-(диметиламино)-8-(3-метоксифенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	304,2
INT-1042	(цис)-8-(5-хлортиофен-2-ил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	314,1
INT-1043	(цис)-8-(диметиламино)-8-(3-фтор-5-метилфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	306,2
INT-1044	(цис)-8-(3-хлорфенил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1038	308,2
INT-1047	(цис)-8-(метил(оксетан-3-илметил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1026	330,5
INT-1061	транс-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-984	328,2
INT-1063	цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1031	346,2
INT-1066	транс-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-987	342,3
INT-1070	цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1068	360,2
INT-1074	цис-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1-(1-гидроксициклобутилметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		INT-1031	376,2

Синтез иллюстративных соединений

Синтез SC_2002. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он

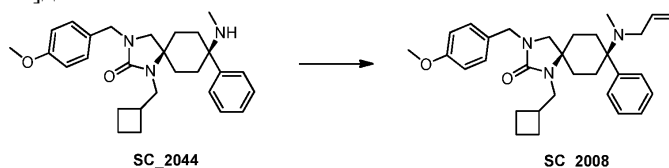


INT-987

SC_2002

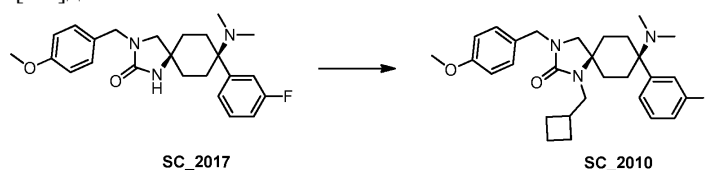
NaH (60% в минеральном масле) (70 мг, 2,93 ммоль) и 1-(бромметил)-3-метоксибензол (58 мг, 0,29 ммоль) последовательно добавляли к суспензии цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она INT-987 (100 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×12 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали *in vacuo*. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (230-400 меш) с использованием 30-35% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента получали 42 мг цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она SC_2002 в виде твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462,3.

Синтез SC_2008. *цис*-8-(Аллилметиламино)-1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



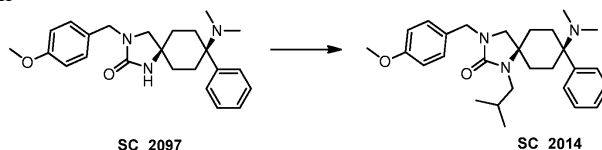
К раствору *цис*-1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она SC_2044 (70 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли карбонат калия (216 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, добавляли 3-бромпроп-1-ен (41 мкл, 0,47 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через целит и концентрировали фильтрат *in vacuo*. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией получали 44 мг *цис*-8-(аллилметиламино)-1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она SC_2008 в виде твердого вещества. $[M+H]^+$ 488,3.

Синтез SC_2010. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он.



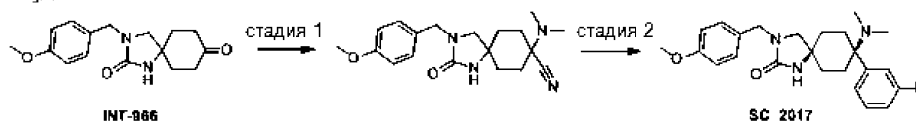
цис-8-Диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он (SC_2017) (0,2 г, 0,48 ммоль) добавляли к раствору NaH (60% в минеральном масле) (0,08 г, 1,94 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, по каплям добавляли (бромметил)циклобутан (0,21 мл, 1,94 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 30 мин при 0°C, а затем в течение 2 дней при комнатной температуре. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента получали 0,1 г продукта, который дополнительно очищали препаративной ТСХ с использованием 30% EtOAc в петролейном эфире в качестве подвижной фазы с получением 65 мг (28%) *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (SC_2010) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 30% EtOAc в петролейном эфире; $R_f=0,6$). $[M+H]^+$ 480,3.

Синтез SC_2014. *цис*-8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



Раствор NaOH (81 мг, 2,0 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он (SC_2097) (200 мг, 1,52 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 15 мин. Добавляли изобутилбромид (20 мг, 1,52 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (100 мл) и экстрагировали полученную смесь ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. После очистки остатка колоночной хроматографией получали *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он SC_2014 (72 мг) в виде твердого вещества. $[M+H]^+$ 450,3.

Синтез SC_2017. *цис*-8-Диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



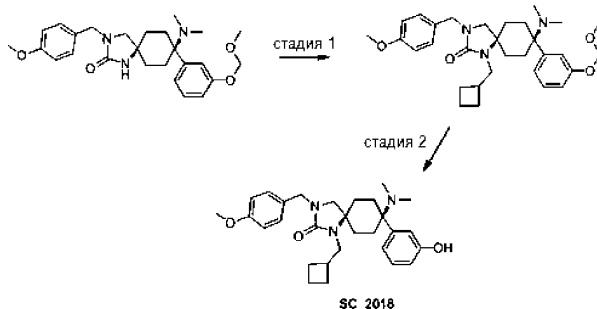
Стадия 1. 8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбонитрил.

Диметиламина гидрохлорид (76,36 г, 936,39 ммоль) добавляли к раствору 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2,8-диона INT-966 (90 г, 312,13 ммоль) в MeOH (180 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Раствор перемешивали в течение 15 мин, и затем добавляли 40% водн. диметиламин (780 мл) и KCN (48,76 г, 749,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, контролируя реакцию по ЯМР. Реакционную смесь разбавляли водой (1,0 л) и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×2,0 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 90 г (85%) 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбонитрила в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,35, 0,30).

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

3-Фторфенилмагнийбромид (1 М в ТГФ) (220 мл, 219,17 ммоль) по каплям добавляли к раствору 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбонитрила (15 г, 43,83 ммоль) в ТГФ (300 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Реакцию проводили в 4 партиях (2×15 г и 2×5 г) и очищали все партии вместе. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (230-400 меш) (2 раза), используя 0-20% метанола в ДХМ в качестве элюента, и дополнительно очищали промыванием пентаном с получением 5,6 г (11%) цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она SC_2017 в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ в присутствии аммиака; R_f=0,1). [M+H]⁺ 412,2.

Синтез SC_2018. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



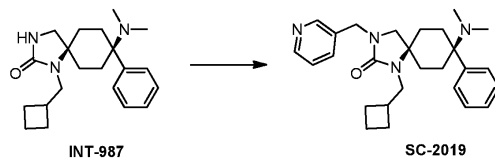
Стадия 1. цис-8-(Диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он.

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

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

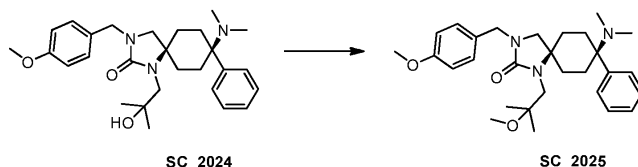
ТФК (0,2 мл) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-(3-(метоксифенил)-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (300 мг, 0,57 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка препаративной ТСХ с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве подвижной фазы получали 50 мг (18%) цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (SC_2018) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,20) [M+H]⁺ 478,3.

Синтез SC_2019. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



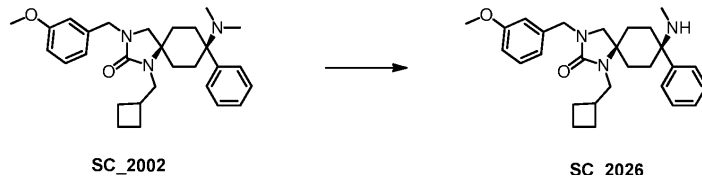
КОtBu (411 мг, 3,66 ммоль) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (INT-987) (250 мг, 0,73 ммоль) в ТГФ (6 мл) в атмосфере азота и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. После охлаждения до 0°C добавляли 3-(хлорметил)пиридина гидрохлорид (180 мг, 1,10 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 3 дней. Полученную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (3×), объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией получали 208 мг цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (SC_2019). [M+H]⁺ 433,3.

Синтез SC_2025. цис-8-Диметиламино-1-(2-метокси-2-метилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



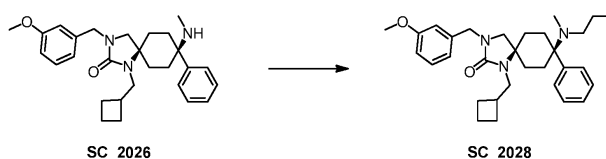
цис-8-Диметиламино-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он SC_2024 (0,2 г, 0,42 ммоль) добавляли к раствору NaH (60% в минеральном масле) (0,01 г, 0,42 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метилйодид (0,08 г, 1,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, а затем в течение 16 ч при комнатной температуре. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, используя 30% EtOAc в петролейном эфире в качестве подвижной фазы, с получением 40 мг (20%) цис-8-диметиламино-1-(2-метокси-2-метилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (SC_2025) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 30% EtOAc в петролейном эфире; R_f=0,6). [M+H]⁺ 480,3.

Синтез SC_2026. цис-1-(Циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



N-Йодсукцинимид (437 мг, 1,95 ммоль) добавляли к суспензии цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (SC_2002) (600 мг, 1,30 ммоль) в смеси ацетонитрила и ТГФ (1:1 об./об., 20 мл) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали 2н. водн. NaOH до pH ~10 и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток энергично перемешивали со смесью 10% водного раствора лимонной кислоты (5 мл) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали 5н. водн. NaOH до pH~10 и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ [колонок: KXNETEX C-18 (150×21,2) 5 мкм и подвижная фаза: 10 mM бикарбоната аммония-ацетонитрил] с получением 120 мг (20%) цис-1-(циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (SC_2026) в виде полутвердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,20). [M+H]⁺ 448,3.

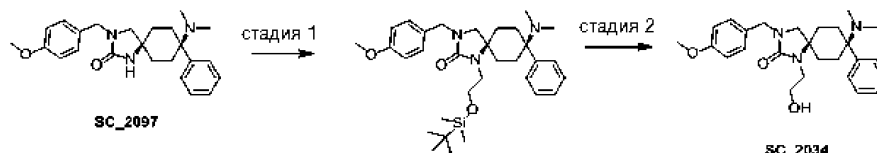
Синтез SC_2028. цис-1-(Циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-(метилпропиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-он



Цианоборгидрид натрия (20 мг, 0,33 ммоль) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-она (SC_2026) (60 мг,

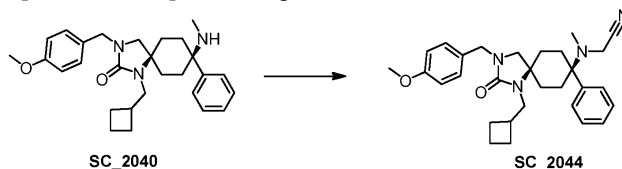
0,13 ммоль), пропиональдегида (19 мг, 0,33 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали органический продукт ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Вторую партию указанной реакции проводили, исходя из 100 мг *цис*-1-(циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она SC_2026, таким же способом. Обе партии объединяли и очищали препаративной ТСХ с получением 45 мг (25%) *цис*-1-(циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-(метилпропиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2028) в виде полутвердого вещества (система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,25$). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490,3.

Синтез SC_2034. *цис*-8-Диметиламино-1-(2-гидроксиэтил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



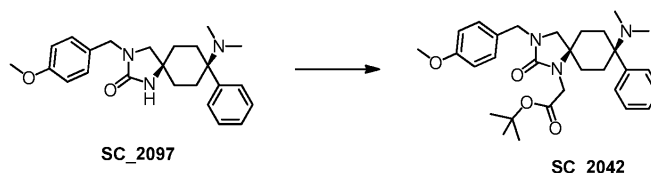
NaNH (55% в минеральном масле) (0,26 г, 6,10 ммоль) добавляли к раствору *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2097) (0,4 г, 1,02 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (1,45 г, 6,10 ммоль) в течение 5 мин при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем разбавляли водой (15 мл). Органический продукт экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (8 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли 1 М раствор ТВАФ в ТГФ (1,8 мл, 1,81 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), органический продукт экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. NaHCO_3 , водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. После очистки препаративной ВЭЖХ с использованием 10 mM бикарбоната аммония-ацетонитрила в качестве подвижной фазы получали 93 мг соединения, которое дополнительно промывали *n*-пентаном (5 мл) с получением 85 мг (19% за две стадии) *цис*-8-диметиламино-1-(2-гидроксиэтил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2034) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ $R_f=0,30$). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.

Синтез SC_2040. *цис*-2-[[1-(Циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]метиламино]ацетонитрил



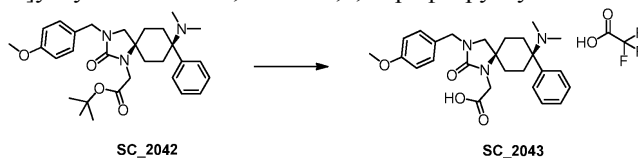
NaNH (50% в минеральном масле) (24 мг, 0,6 ммоль) добавляли к перемешанному раствору *цис*-1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2044) (134 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C. Затем по каплям добавляли йодацетонитрил (0,11 мл, 1,5 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали органический продукт EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией получали 13 мг *цис*-2-[[1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]метиламино]ацетонитрила (SC_2040). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,3.

Синтез SC_2042. *цис*-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир



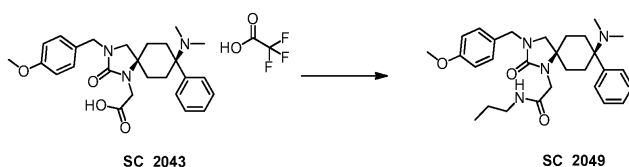
цис-8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он SC_2097 (500 мг, 1,3 ммоль) растворяли в 1,7 мл ТГФ и добавляли LDA (2 М раствор в ТГФ, 2,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C, а затем добавляли трет-бутилбромацетат (0,5 мл, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали *in vacuo* и очищали остаток флэш-хроматографией с получением трет-бутилового эфира цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты (SC_2042) (470 мг) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 508,3.

Синтез SC_2043. цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



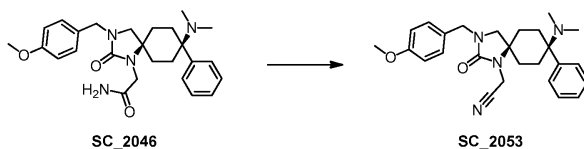
трет-Бутиловый эфир цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты SC_2042 (200 мг, 0,4 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Все летучие вещества удаляли *in vacuo* с получением цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой SC_2043 (190 мг) в виде твердого вещества. [M+H]⁺ 452,3.

Синтез SC_2049. цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-пропилацетамид



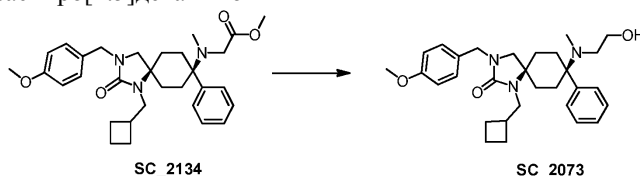
К смеси цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (SC_2043) (60 мг, 0,11 ммоль), н-пропиламина (35 мкл, 0,43 ммоль) и DIPEA (109 мкл, 0,64 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (60 мг, 0,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 1 М водн. NaHCO₃, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои промывали водой (3 мл), насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. После колоночной флэш-хроматографии остатка получали цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-пропилацетамид (SC_2049) (20 мг). [M+H]⁺ 493,3.

Синтез SC_2053. цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетонитрил



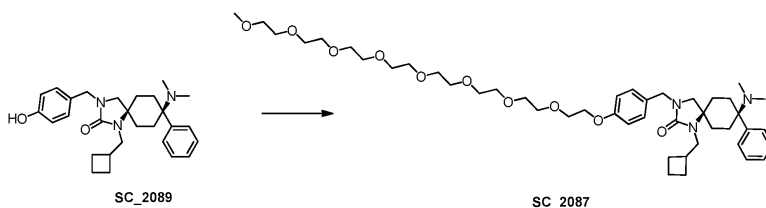
цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамид (SC_2046) (37 мг, 0,083 ммоль) растворяли в EtOAc (1 мл) и последовательно добавляли триэтиламин (23 мкл, 0,166 ммоль) и ТЗР (59 мкл, 0,099 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали до кипения с обратным холодильником еще 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между водой и ДХМ. Органический слой отделяли, а водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, концентрировали *in vacuo* и очищали остаток флэш-хроматографией с получением цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетонитрила (SC_2053) (31 мг) в виде твердого вещества. [M+H]⁺ 433,3.

Синтез SC_2073. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



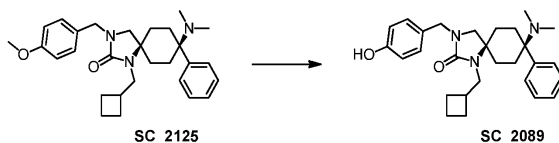
К раствору метилового эфира *цис*-2-[[1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]метиламино]уксусной кислоты (SC_2134) (125 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли боргидрид лития (2 М в ТГФ, 0,36 мл, 0,72 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляли еще одну порцию боргидрида лития (2 М в ТГФ, 0,36 мл, 0,72 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили водой. Органический слой отделяли, промывали 1 М водн. NaOH и водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. После очистки остатка флэш-хроматографией получали 37 мг *цис*-1-(циклобутилметил)-8-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2073). $[M+H]^+$ 492,3.

Синтез SC_2087. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-этокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



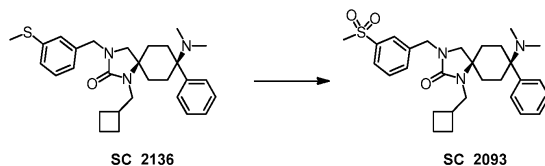
Порошкообразный гидроксид натрия (21 мг, 0,5 ммоль) растворяли в 0,2 мл сухого ДМСО. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-гидроксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (SC_2089) (60 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали полученную смесь еще 30 мин. Затем добавляли 2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил-4-метилбензолсульфонат (полученный посредством тозилрования 2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ола стандартным способом) (216 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали органический продукт ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали остаток флэш-хроматографией с получением *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2087) (25 мг) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 814,5.

Синтез SC_2089. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-гидроксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



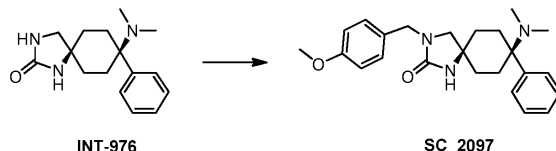
цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (SC_2125) (153 мг, 0,33 ммоль) растворяли в ДХМ (7 мл) и добавляли трибромид бора (1 М раствор в ДХМ, 1,3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем добавляли воду и метанол (смесь 1:1, 6 мл). Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали остаток флэш-хроматографией с получением *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-гидроксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2089) (21 мг) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 448,3.

Синтез SC_2093. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



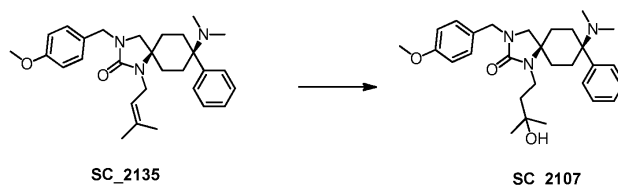
цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфанилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (SC_2136) (109 мг) растворяли в метаноле (3 мл) и воде (2 мл) и добавляли оксон (105 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, добавляли еще одну порцию оксона (105 мг), реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2093) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,3.

Синтез SC_2097. цис-8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



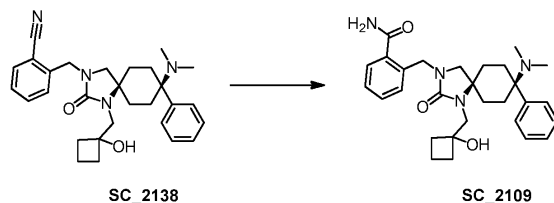
KOtBu (1 М в ТГФ) (29,30 мл, 29,30 ммоль) добавляли к раствору цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она INT-976 (8,0 г, 29,30 ммоль) в ТГФ (160 мл) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляли 4-метоксифенилбромид (4,23 мл, 29,30 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали органический продукт EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Реакцию проводили в 2 партиях (2×8 г) и объединяли партии для очистки. После очистки неочищенного продукта колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в ДХМ) с последующим промыванием пентаном получали 11 г (47%) цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2097) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,2.

Синтез SC_2107. цис-8-Диметиламино-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



50 мас.% водн. серную кислоту (0,57 мл) добавляли к раствору цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метилбут-2-енил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2135) (0,25 г, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (5,75 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали органический продукт этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 0,04 г (15%) цис-8-диметиламино-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2107) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,4$). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480,3.

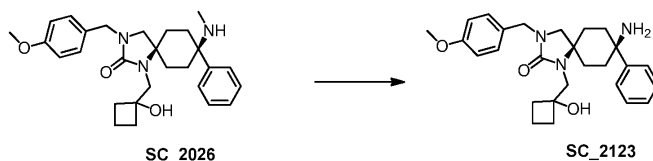
Синтез SC_2109. цис-2-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамид



30% водн. H_2O_2 (0,3 мл, 2,54 ммоль) добавляли к раствору цис-2-((8-диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)бензонитрила (SC_2138) (0,4 г, 0,85 ммоль) в ДМСО (8 мл) при 0°C. По каплям добавляли раствор гидроксида калия (0,23 г, 4,23 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, а затем гасили холодной водой (20 мл). Выпавший в осадок продукт отфильтровывали и промывали водой. После очистки препаративной ТСХ с использованием 5% метанола в ДХМ в качестве подвижной фазы получали 78 мг требуемого соединения, которое дополнительно промывали н-пентаном (5 мл) с получением 70 мг (17%) цис-2-[[8-диметиламино-1-[(1-

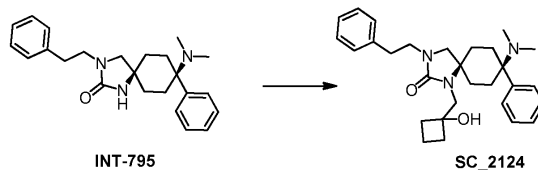
гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил]бензамида (SC_2109) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,4$). $[M+H]^+$ 491,3.

Синтез SC_2123. *цис*-8-Амино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



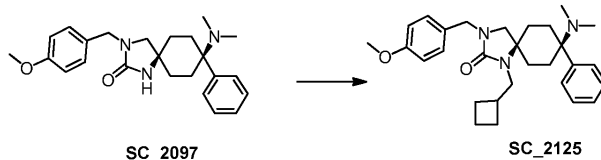
N-Йодсукцинимид (233 мг, 1,035 ммоль) добавляли к раствору *цис*-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2026) (320 мг, 0,690 ммоль) в смеси ацетонитрила и ТГФ (1:1 об./об., 30 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли N-йодсукцинимид (233 мг, 1,035 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 11 ч. Реакционную смесь подщелачивали 2н. водн. NaOH до pH ~10 и экстрагировали органический продукт этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, используя 3% метанола в ДХМ в качестве подвижной фазы, с получением 100 мг требуемого соединения, которое дополнительно очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 65 мг (21%) *цис*-8-амино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2123) в виде грязновато-белого твердого вещества (система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ; $R_f=0,40$). $[M+H]^+$ 450,3.

Синтез SC_2124. *цис*-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



NaOH (0,53 г, 13,26 ммоль) добавляли к раствору *цис*-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она INT-795 (1 г, 2,65 ммоль) в ДМСО (50 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 30 мин. Добавляли (1-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (2,94 г, 7,95 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 дней при 70°C. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали органический продукт EtOAc (4×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 230-400 меш и 2-5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 250 мг продукта, который дополнительно очищали препаративной ТСХ (4% MeOH: ДХМ в качестве элюента), затем промывали пентаном с получением 133 мг (11%) *цис*-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2124) в виде грязновато-белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,8$). $[M+H]^+$ 462,3.

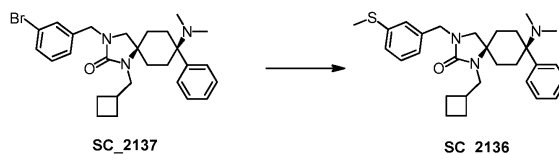
Синтез SC_2125. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



К раствору *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2097) (10 г, 25 ммоль) в 500 мл ТГФ добавляли KOtBu (7,1 г, 63 ммоль) при 50°C. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и быстро добавляли циклобутилметилбромид (11,3 г, 76 ммоль) одной порцией. Через 12 ч добавляли новые порции KOtBu (7,1 г) и циклобутилметилбромид (11,3 г) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (150 мл) и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали *in vacuo*. Остаток фильтровали через слой силикагеля, используя ДХМ/MeOH (19/1 об./об.). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и перекри-

сталлизовали полученное твердое вещество из горячего этанола с получением 7,8 г *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2125). $[M+H]^+$ 461,3.

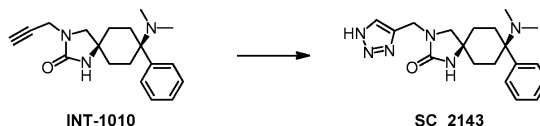
Синтез SC_2136. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфанил)фенил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



цис-3-[(3-Бромфенил)метил]-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-декан-2-он (SC_2137) (100 мг, 0,2 ммоль), триметоксид натрия (20 мг, 0,3 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (8 мг, 0,02 ммоль) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (10 мг, 0,02 ммоль) помещали в колбу, высушенную в печи. После трех циклов вакуумирования/продувания азотом добавляли толуол (2 мл) и DIPEA (66 мкл, 0,4 ммоль) и нагревали полученную суспензию до 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали смесь ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали остаток флэш-хроматографией с получением *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфанил)фенил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2136) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 478,3.

Начиная с этого места, добавляли все иллюстративные способы.

Синтез SC_2143. *цис*-3-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он

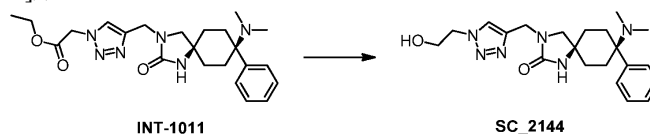


К раствору *цис*-8-диметиламино-8-фенил-3-проп-2-инил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1010) (1,0 г, 3,21 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане/MeOH (50 мл, 9:1) добавляли азид лития (418 мг, 6,42 ммоль, 2,0 экв.) и хлорид меди(I) (32 мг, 0,32 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч, затем гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, нейтрализованный водн. NH_3 ; 0,5% водн. NH_3 в 10% MeOH/ДХМ) с получением *цис*-3-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2143) (600 мг, 1,69 ммоль, 52%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Выход: 52% (600 мг, 1,69 ммоль).

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ (м.д.) = 14,84 (шс, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 5H), 6,93 (шс, 1H), 4,27 (с, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,28 (шс, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,76 (шс, 4H), 1,31 (шс, 2H).

Масса: m/z 355,0 ($M+H$) $^+$.

Синтез SC_2144. *цис*-8-(Диметиламино)-3-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



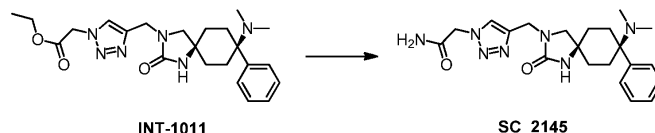
К суспензии $LiAlH_4$ (207 мг, 5,45 ммоль, 3,0 экв.) в сухом ТГФ (20 мл) по каплям добавляли этил-*цис*-2-(4-((8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат (INT-1011) (800 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (20 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. Na_2SO_4 , добавляли избыток ТГФ и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, нейтрализованный водн. NH_3 ; 1% водн. NH_3 в 20% MeOH/ДХМ) с получением *цис*-8-(диметиламино)-3-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-декан-2-она (SC_2144) (450 мг, 1,13 ммоль, 62%) в виде белого твердого вещества. Выход: 62% (450 мг, 1,13 ммоль).

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) = 7,86 (с, 1H), 7,36-7,22 (м, 5H), 6,89 (шс, 1H), 4,97 (т, 1H, $J=5,3$ Гц), 4,34 (т, 2H, $J=5,42$ Гц), 4,24 (с, 2H), 3,72 (к, 2H, $J=5,32$ Гц), 3,01 (с, 2H), 2,30 (шс, 2H), 1,91 (с, 6H), 1,77-1,75 (м, 4H), 1,33-1,31 (м, 2H).

Масса: m/z 399,1 ($M+H$) $^+$.

Синтез SC_2145. *цис*-2-(4-((8-(Диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-

ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид

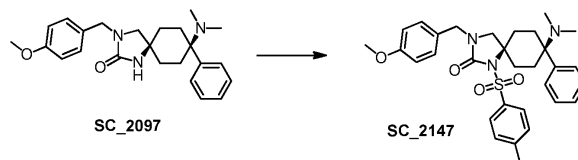


К раствору *цис*-2-(4-((8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетата (INT-1011) (300 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли 7 М раствор NH₃ в MeOH (2 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при 80°C в закрытой пробирке в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, нейтрализованный TEA; 2% водн. NH₃ в 20% MeOH/ДХМ) с получением *цис*-2-(4-((8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамида (SC_2145) (220 мг, 0,54 ммоль, 78%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Выход: 78% (220 мг, 0,54 ммоль).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц), 5 (м.д.) = 7,85 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,34-7,22 (м, 6Н), 6,93 (шс, 1Н), 5,00 (с, 2Н), 4,25 (с, 2Н), 3,01 (с, 2Н), 2,30 (шс, 2Н), 1,92 (с, 6Н), 1,76 (шс, 4Н), 1,31 (шс, 2Н).

Масса: m/z 412,3 (M+H)⁺.

Синтез SC_2147. *цис*-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он

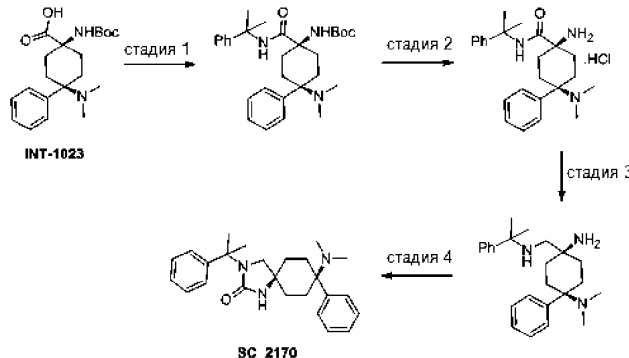


цис-8-(Диметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (SC_2097) (500 мг, 1,271 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл) в атмосфере азота и охлаждали раствор до -78°C. По каплям добавляли [бис(триметилсилил)амино]литий (1 М в ТГФ, 1,5 экв., 1,906 ммоль, 1,9 мл) и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 30 мин, затем при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли раствор *p*-толуолсульфонилхлорида (1,5 экв., 1,906 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали еще 2,5 ч при -78°C, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией на силикагеле (элюировали градиентом ДХМ/EtOH от 100/0 до 97/3) получали 281 мг (40%) *цис*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2147).

¹H ЯМР (600 МГц, DMCO) δ 7,90-7,84 (м, 2Н), 7,47-7,40 (м, 2Н), 7,42-7,27 (м, 4Н), 7,27-7,22 (м, 1Н), 7,15-7,06 (м, 2Н), 6,92-6,83 (м, 2Н), 4,16 (с, 2Н), 3,72 (с, 3Н), 3,24 (с, 2Н), 2,99 (ддд, 2Н), 2,70-2,62 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,01 (с, 6Н), 1,56-1,49 (м, 2Н), 1,31 (тд, 2Н).

Масса: m/z 548,3 (M+H)⁺.

Синтез SC_2170. *цис*-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-(2-фенилпропан-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1. Синтез трет-бутил-*цис*-4-(диметиламино)-4-фенил-1-(2-фенилпропан-2-ил)карбамоил)циклогексилкарбата

К перемешанному раствору *цис*-1-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанкарбоновой кислоты (INT-1023) (1 г, 2,76 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,78 г, 13,81 ммоль) и NATU (2,09 г, 5,52 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при

0°C в течение 45 мин, а затем добавляли 2-фенилпропан-2-амин (0,74 г, 5,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали органический продукт EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 мс1Н) с использованием 5-8% метанола в ДХМ в качестве элюента получали 0,7 г (52%) трет-бутил-цис-4-(диметиламино)-4-фенил-1-(2-фенилпропан-2-илкарбамоил)циклогексилкарбамата в виде жидкости. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,30$).

Стадия 2. Синтез цис-1-амино-4-(диметиламино)-4-фенил-N-(2-фенилпропан-2-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида.

4н. HCl в диоксане (15 мл) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил-цис-4-(диметиламино)-4-фенил-1-(2-фенилпропан-2-илкарбамоил)циклогексилкарбамата (0,7 г, 1,46 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 0,7 г цис-1-амино-4-(диметиламино)-4-фенил-N-(2-фенилпропан-2-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида в виде грязновато-белого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,20$).

Стадия 3. Синтез цис-N,N-диметил-1-фенил-4-((2-фенилпропан-2-иламино)метил)циклогексан-1,4-диамина

Раствор цис-1-амино-4-(диметиламино)-4-фенил-N-(2-фенилпропан-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,7 г, 1,84 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к раствору $\text{BH}_3 \times \text{TGF}$ (1 М в ТГФ, 18 мл, 18,46 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно гасили 6н. раствором HCl (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc , а затем подщелачивали ($\text{pH} \sim 10$) 20% водн. раствором NaOH . Органический продукт экстрагировали 10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (4×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 0,3 г цис-N,N-диметил-1-фенил-4-((2-фенилпропан-2-иламино)метил)циклогексан-1,4-диамина в виде жидкости. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (Система ТСХ: 10 об.% метанола в ДХМ; $R_f=0,10$).

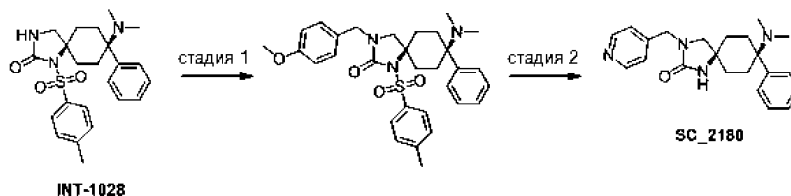
Стадия 4. Синтез цис-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(2-фенилпропан-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2170).

1,1'-Карбонилдимидазол (0,90 г, 5,58 ммоль) добавляли к раствору цис-N,N-диметил-1-фенил-4-((2-фенилпропан-2-иламино)метил)циклогексан-1,4-диамина (1,7 г, 4,65 ммоль) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Kinetex-C18 (150×21,2 мм) 5 мкм, подвижная фаза: 0,1% муравьиной кислоты в воде (А): Ацетонитрил (В), градиент: Т/%В: 0/20, 7/50, 7,1/98, 9/98, 9,1/20, 12/20, скорость потока: 18 мл/мин., разбавитель: подвижная фаза + ТГФ) с получением 0,83 г (55%) цис-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(2-фенилпропан-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2170) в виде белого твердого вещества. (Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,30$).

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,36-7,22 (м, 9Н), 7,16-7,13 (м, 1Н), 6,64 (с, 1Н), 3,10 (с, 2Н), 2,28 (м, 2Н), 1,93-1,79 (м, 10Н), 1,52 (с, 6Н), 1,37 (м, 2Н).

Масса: m/z 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез SC_2180. цис-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-(пиридин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1. Синтез цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она

цис-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-(п-толилсульфонил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (INT-1028) (200 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (3,6 мл) в атмосфере аргона и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли гидрид натрия (60 мас.% в минеральном масле, 2,1 экв., 0,98 ммоль, 39 мг) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 4-(бромметил)пиридина гидробромид (1,05 экв., 0,49 ммоль, 124 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (2 мл) и водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединен-

ный органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (100% ацетонитрил) с получением *цис*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (112 мг, 46%). Масса: m/z 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

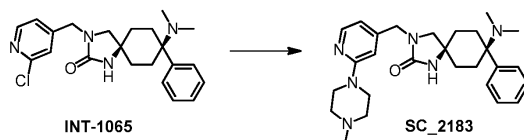
Стадия 2. Синтез *цис*-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиридин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2180).

цис-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (110 мг, 0,212 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (2 мл) и MeOH (4,4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли магниевые стружки (103 мг, 4,24 ммоль, 20 экв.) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и водой (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, фильтровали через целит и промывали твердый осадок ДХМ (3×). Органическую фазу фильтрата отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 100% EtOH до EtOH/MeOH 70/30) с получением 33 мг (43%) *цис*-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиридин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2180).

^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52-8,47 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 4H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,21-7,17 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,37-2,22 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,87-1,61 (м, 4H), 1,42-1,29 (м, 2H).

Масса: m/z 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез SC_2183. *цис*-8-(Диметиламино)-3-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он

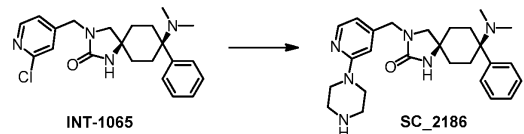


Смесь 3-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1065) (100 мг, 0,251 ммоль), 1-метилпиперазина (50 экв., 12,54 ммоль, 1,39 мл) и DIPEA (5 экв., 1,25 ммоль, 0,22 мл) перемешивали при 140°C при микроволновом облучении до полного превращения INT-1065 (контроль по ЖХМС). Реакционную смесь разбавляли 2н. водн. NaOH и EtOAc, органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент элюента 0,2н. NH_3 в MeOH/EtOH/ДХМ, от 10/40/50 до 25/25/50 об./об./об.) с получением *цис*-8-(диметиламино)-3-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2183) (87 мг, 75%).

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,02 (д, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,23 (тд, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,45 (дд, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,45-3,39 (м, 4H), 2,94 (с, 2H), 2,36 (т, 4H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,92 (с, 6H), 1,86-1,62 (м, 4H), 1,34 (т, 2H).

Масса: m/z 463,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез SC_2186. *цис*-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-((2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Смесь 3-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (INT-1065) (100 мг, 0,251 ммоль), пиперазина (1,5 экв., 0,38 ммоль, 32 мг), DIPEA (5 экв., 1,25 ммоль, 0,22 мл) и *n*-бутанола (1 мл) перемешивали в течение 4 ч при 140°C при микроволновом облучении. Добавляли новую порцию пиперазина (4,5 экв., 1,13 ммоль, 97 мг) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при 140°C при микроволновом облучении. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде/EtOAc, отделяли органическую фазу, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент элюента 0,2н. NH_3 в MeOH/EtOH/ДХМ, от 0/20/80 до 30/0/70 об./об./об.) с получением *цис*-8-(диметиламино)-8-фенил-3-((2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_2186) (48 мг, 43%).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,13-8,09 (м, 1H), 7,37 (т, 2H), 7,31-7,24 (м, 3H), 6,49 (д, 2H), 5,20-5,16 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,51-3,46 (м, 4H), 3,01-2,95 (м, 6H), 2,18-2,09 (м, 2H), 2,05 (с, 6H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,50-1,42 (м, 2H).

Масса: m/z 449,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Для дополнительных иллюстративных соединений последняя стадия синтеза, аналогичная выше-

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

Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
SC_2001	шис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2136	---	SC_2093	510,3
SC_2003	шис-8-Диметиламино-1-изопропил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	2-бромпропан	SC_2014	436,3
SC_2004	шис-1-(Циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	циклопропилметилбромид	SC_2125	448,3
SC_2005	шис-1-(Циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метил-(2-метилпропил)амино]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2026	изобутиральдегид	SC_2028	504,4
SC_2006	шис-2-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамид	SC_2092	---	SC_2109	475,3
SC_2007	шис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиразин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-987	2-(бромметил)пиразин	SC_2002	434,3
SC_2009	шис-4-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамид	SC_2085	---	SC_2109	475,3
SC_2011	шис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2016	(бромметил)циклобутан	SC_2010	480,3
SC_2012	шис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2139	(бромметил)циклобутан	SC_2010	492,3
SC_2013	шис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2140	(бромметил)циклобутан	SC_2010	492,3
SC_2015	шис-1-Бутил-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бромбутан	SC_2010	450,3
SC_2016	шис-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-966	диметиламин/KCN 4-фторфенилмагнийбромид	SC_2017	412,2
SC_2020	шис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[3-[2-[2-[2-[2-(2-метоксизтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-фенил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2089	2,5,8,11,14,17-гексаоксанодекан-19-ол	SC_2089	726,5
SC_2021	шис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он гидроклорид	INT-967	---	SC_2018	478,3
SC_2022	шис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксидиметилпропил)метил]-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-799	1-(бромметил)-3-метоксibenзол	SC_2019	478,3
SC_2023	шис-1-(Циклопентилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	(бромметил)циклопентан	SC_2010	476,3
SC_2024	шис-8-диметиламино-1-(2-гидроксидиметилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	2,2-диметилоксиран	SC_2010	466,3
SC_2027	шис-3-[[1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензонитрил	INT-798	(бромметил)циклобутан	SC_2010	471,3
SC_2029	шис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2026	ацетальдегид	SC_2028	476,3
SC_2030	шис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пропионитрил	SC_2097	3-бромпропаннитрил	SC_2010	447,3
SC_2031	шис-1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2019	---	SC_2026	419,3
SC_2032	шис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(оксетан-3-илметил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	3-(бромметил)оксетан	SC_2014	464,3
SC_2033	шис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-986	бромметилпиридина гидробромид	SC_2002	447,3
SC_2035	шис-8-диметиламино-1-(2,2-диметилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бром-2,2-диметилпропан	SC_2014	464,3
SC_2036	шис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метилбутил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бром-3-метилбутан	SC_2010	464,3
SC_2037	шис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-[3-(трифторметилокси)-пропил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бром-3-(трифторметокси)пропан	SC_2010	520,3
SC_2038	шис-1-(2-Циклобутилэтил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	2-циклобутилэтил 4-метилбензолсульфонат	SC_2010	476,3
SC_2039	шис-1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	3-(бромметил)-1,1-дифторциклобутан	SC_2010	498,3
SC_2041	шис-1-(Циклобутилметил)-8-[(2-метоксизтил)метиламино]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2044	1-бром-2-метоксизтан	SC_2008	506,3
SC_2044	шис-1-(Циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2125	---	SC_2026	448,3
SC_2045	шис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты метиловый эфир	SC_2097	метил-2-бромацетат	SC_2010	466,3
SC_2046	шис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамид	SC_2043	NH ₄ Cl	SC_2049	451,3
SC_2047	шис-1-Бензил-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	(бромметил)бензол	SC_2010	484,3

SC_2048	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-метилацетамид	SC_2043	метиламин	SC_2049	465,3
SC_2050	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метоксипропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бром-3-метоксипропан	SC_2010	466,3
SC_2051	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_799	1-(бромметил)-4-метоксibenзол	SC_2019	478,3
SC_2052	цис-8-диметиламино-1-(2-метоксизтил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бром-2-метоксизтан	SC_2014	452,3
SC_2054	цис-8-диметиламино-1-гексил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бромгексан	SC_2014	478,3
SC_2055	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидропиран-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	4-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран	SC_2014	492,3
SC_2056	цис-1-(Циклогексилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	(бромметил)циклогексан	SC_2014	490,3
SC_2057	цис-N-(Дианометил)-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамид	SC_2043	2-аминоацетонитрил	SC_2049	490,3
SC_2058	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	3-(бромметил)пиридин	SC_2014	485,3
SC_2059	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-(3-метоксипропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-966	диметиламин/KCN 3-метоксипропиламагнибромид	SC_2017	390,3
SC_2060	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-(2-метоксизтил)ацетамид	SC_2043	2-метоксизтанамин	SC_2049	509,3
SC_2062	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-оксо-2-пириролидин-1-илэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2043	пиirroлидин	SC_2049	505,3
SC_2063	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N,N-диметилацетамид	SC_2043	диметиламин	SC_2049	479,3
SC_2064	цис-N-(1-Дианоциклопропил)-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамид	SC_2043	1-аминоциклопропанкарбонитрил	SC_2049	516,3
SC_2065	цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-метил-N-пропилацетамид	SC_2043	N-метилпропан-1-амин	SC_2049	507,3
SC_2066	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-(3-метоксипропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2059	(бромметил)циклобутан	SC_2125	458,3
SC_2067	цис-8-диметиламино-1-(3-гидроксипропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	(3-бромпропокс)(трет-бутил)диметилсилан	SC_2034	452,3
SC_2068	цис-8-диметиламино-1-(4-метоксизтил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бром-4-метоксизтан	SC_2014	480,3
SC_2069	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-(бромметил)-1-метилциклобутан	INT-982 стадия 1	476,3
SC_2070	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклогексил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	O-трет-бутилдиметилсилл-1-(4-метилбензюлсульфоксиметил)циклогексанол	SC_2124	506,3
SC_2071	цис-5-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пентаннитрил	SC_2097	5-аминопентаннитрил	SC_2014	475,3
SC_2072	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пропонамид	SC_2132	NH ₄ Cl	SC_2049	465,3
SC_2074	цис-1-[[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]метил]циклобутан-1-карбонитрил	SC_2097	1-(аминометил)циклобутан-карбонитрил	SC_2014	487,3
SC_2075	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклопентил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	O-трет-бутилдиметилсилл-1-(4-метилбензюлсульфоксиметил)циклопентанол	SC_2124	492,3
SC_2076	цис-3-[(2-бромфенил)метил]-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-987	1-бром-2-(бромметил)бензол	SC_2002	510,2
SC_2077	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-метилпропионамид	SC_2132	метиламин	SC_2049	479,3
SC_2078	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-N-пропилпропионамид	SC_2132	пропан-1-амин	SC_2049	507,3
SC_2079	цис-8-диметиламино-1-[(1-фтор-циклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-(бромметил)-1-фторциклобутан	SC_2014	480,3
SC_2080	цис-1-(2-Циклогексилэтил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	2-циклогексилэтанамин	SC_2014	504,4
SC_2081	цис-3-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метилбензонитрил		3-(аминометил)бензонитрил	SC_2002	457,3
SC_2082	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-метил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	йодметан	SC_2010	408,3

SC_2083	цис-8-диметиламино-1-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксизетокси)этокси]этокси]этокси]этил]-3-(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	25-бром-2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан	SC_2014	760,5
SC_2084	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(2-тетрагидропиран-4-ил)этил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран	SC_2014	506,3
SC_2085	цис-4-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензонитрил	INT-987	4-(бромметил)бензонитрил	SC_2002	457,3
SC_2086	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[[6-(трифторметил)-пиридин-3-ил]метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-987	5-(бромметил)-2-(трифторметил)пиридин	SC_2002	501,3
SC_2088	цис-3-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамид	SC_2081	---	SC_2109	475,3
SC_2090	цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2044	ацетальдегид	SC_2028	476,3
SC_2091	цис-8-диметиламино-1-[(1-метоксидиклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2075	метилйодид	SC_2025	492,3
SC_2092	цис-2-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензонитрил	INT-987	2-(аминометил)бензонитрил	SC_2002	457,3
SC_2094	цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-йодэтан	SC_2010	422,3
SC_2095	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-йодпропан	SC_2010	436,3
SC_2096	цис-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-963	циклобутилметилбромид	SC_2014	432,3
SC_2099	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(пиримидин-4-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	4-(бромметил)пиримидин	SC_2010	486,3
SC_2100	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-2,2-диметилпропаннитрил	SC_2097	3-амино-2,2-диметилпропаннитрил	SC_2014	475,3
SC_2101	цис-2-[[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]метил]бензойной кислоты метиловый эфир	SC_2097	метил 2-(бромметил)бензоат	SC_2125	542,3
SC_2102	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-2-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-987	2-(бромметил)пиридин	SC_2002	433,3
SC_2103	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-4-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-987	4-(бромметил)пиридин	SC_2002	433,3
SC_2104	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	3-(бромметил)тетрагидрофуран	SC_2014	478,3
SC_2105	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиримидин-2-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-987	2-(бромметил)пиримидин	SC_2002	434,3
SC_2106	цис-3-[[1-(5-циано-2-метоксифенил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-4-метоксibenзонитрил	SC_2142	3-(бромметил)-4-метоксibenзонитрил	SC_2125	564,3
SC_2108	цис-8-диметиламино-1-(3-метокси-3-метилбутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2107	метилйодид	SC_2025	494,3
SC_2110	цис-3-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]бензамид	SC_2141	---	SC_2109	491,3
SC_2111	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-метилсульфонил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бром-2-(метилсульфонил)этан	SC_2010	500,3
SC_2112	цис-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2051	---	SC_2026	464,3
SC_2113	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-2-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	(тетрагидрофуран-2-ил)метанамин	SC_2014	478,3
SC_2114	цис-3-Бензил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-976	(бромметил)бензол	SC_2097	364,2
SC_2115	цис-3-Бензил-8-диметиламино-1-этил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2114	1-бромэтан	SC_2010	392,3
SC_2117	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-[2-(метилсульфинил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-хлор-2-(метилсульфинил)этан	SC_2010	484,3
SC_2118	цис-8-диметиламино-1-[(2R)-2-гидроксипропил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2087	(R)-пропиленоксид	SC_2010	452,3
SC_2119	цис-8-диметиламино-1-[(2S)-2-гидроксипропил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		(S)-пропиленоксид	SC_2010	452,3
SC_2120	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	3-(бромметил)тетрагидрофуран	SC_2010	478,3
SC_2122	цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097	1-бромэтан	SC_2010	422,3
SC_2126	цис-3-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-4-	SC_2142	(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-циклобутил)метил-4-	SC_2124	503,3

	метоксибензонитрил			метилбензолсульфонат		
SC_2127	цис-8-диметиламино-1-этил-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-949		3-(бромметил)пиридин	SC_2019	393,3
SC_2129	цис-8-диметиламино-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097		3-(бромметил)пиридин	SC_2014	506,3
SC_2130	цис-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметил)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-966		диметиламин/KCN 3-метоксиметоксифенилмагнийбромид	SC_2017	454,3
SC_2131	цис-8-диметиламино-8-[4-(метоксиметил)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-966		диметиламин/KCN 4-метоксиметоксифенилмагнийбромид	SC_2017	454,3
SC_2132	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пропионовая кислота	SC_2133	---		SC_2043	466,3
SC_2133	цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]пропионовой кислоты трет-бутиловый эфир	SC_2097		трет-бутилакрилат	SC_2042	522,3
SC_2134	цис-2-[1-(Циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]метиламиноуксусной кислоты метиловый эфир	SC_2044		метил-2-бромацетат	SC_2040	520,3
SC_2135	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метилбут-2-енил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2097		1-бром-3-метилбут-2-ен	SC_2010	462,3
SC_2137	цис-3-[(3-бромфенил)метил]-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-987		1-бром-3-(бромметил)бензол	SC_2002	510,2
SC_2138	цис-2-[(8-диметиламино)-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метилбензонитрил	INT-987		2-(бромметил)бензонитрил	SC_2019	473,3
SC_2139	цис-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-966		диметиламин/KCN 3-метоксифенилмагнийбромид	SC_2017	424,3
SC_2140	цис-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-966		диметиламин/KCN 4-метоксифенилмагнийбромид	SC_2017	424,3
SC_2141	цис-3-[(8-диметиламино)-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метилбензонитрил	INT-987		3-(бромметил)бензонитрил	SC_2019	473,3
SC_2142	цис-3-(8-диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил-4-метоксифенилбензонитрил	INT-976		3-(бромметил)-4-метоксифенилбензонитрил	SC_2097	419,2

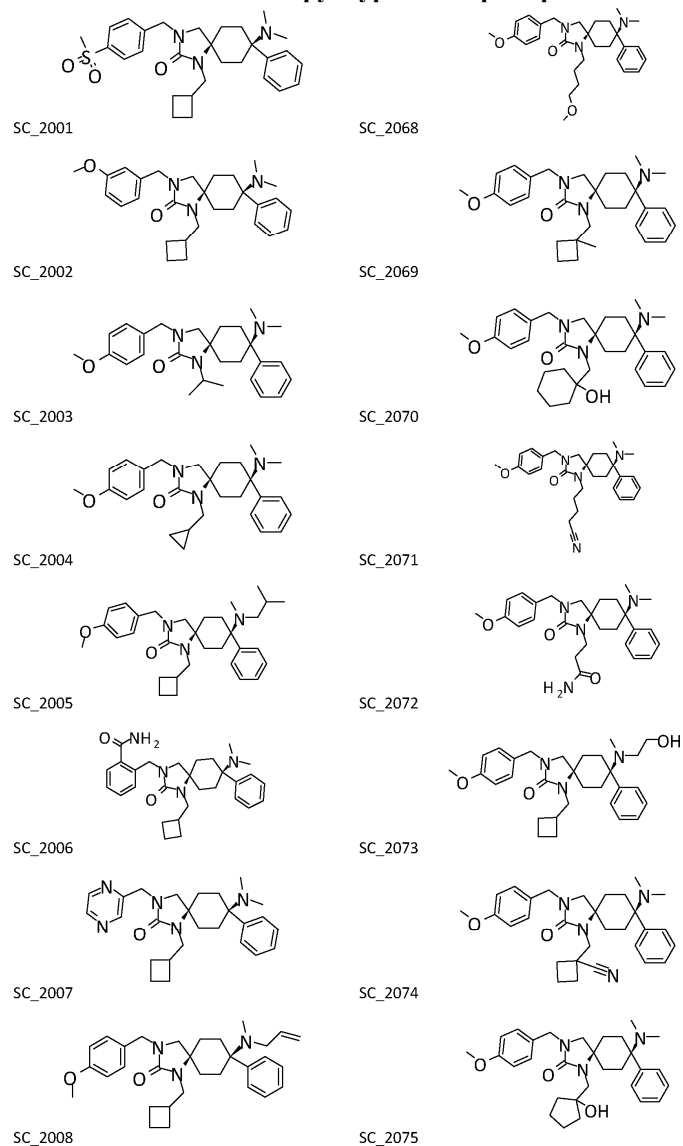
SC_2146	цис-8-Метиламино-8-фенил-3-(1Н-[1,2,3]триазол-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2143		SC_2026	1Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 14,33 (шс, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,38 (д, 2Н, J = 7,4 Гц), 7,29 (т, 2Н, J = 7,56 Гц), 7,17 (т, 1Н, J = 7,12 Гц), 6,65 (с, 1Н), 4,30 (с, 2Н), 3,10 (с, 2Н), 1,92 (т, 2Н, J = 11,86 Гц), 1,83-1,78 (м, 5Н), 1,63 (т, 2Н, J = 11,76 Гц), 1,36 (д, 2Н, J = 12,12 Гц).	341.4
SC_2148	цис-2-[4-[(8-Метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил]-1Н-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамид	SC_2145		SC_2026	1Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,87 (с, 1Н), 7,67 (шс, 1Н), 7,41-7,27 (м, 5Н), 7,17 (т, 1Н, J = 7,16 Гц), 6,64 (шс, 1Н), 5,02 (с, 2Н), 4,28 (с, 2Н), 3,13 (с, 2Н), 1,95-1,79 (м, 8Н, J = 11,32 Гц), 1,66-1,60 (м, 2Н), 1,37 (д, 2Н, J = 12,16 Гц).	398.2
SC_2149	цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоновой кислоты бензиловый эфир	SC_2097	бензилкарбонхлоридат	SC_2147	1Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,52 – 7,45 (м, 2Н), 7,44 – 7,37 (м, 2Н), 7,38 – 7,29 (м, 3Н), 7,30 – 7,24 (м, 2Н), 7,26 – 7,19 (м, 1Н), 7,21 – 7,15 (м, 2Н), 6,93 – 6,86 (м, 2Н), 5,23 (с, 2Н), 4,28 (с, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 3,19 (с, 2Н), 2,84 (дд, 2Н), 2,63 – 2,56 (м, 2Н), 1,88 (с, 6Н), 1,37 – 1,23 (м, 4Н).	528.3
SC_2150	цис-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2144		SC_2026	1Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,88 (с, 1Н), 7,39 (д, 2Н, J = 7,0 Гц), 7,29 (т, 2Н, J = 7,38 Гц), 7,19-7,17 (м, 1Н), 6,64 (шс, 1Н), 4,99 (т, 1Н, J = 5,24 Гц), 4,35 (т, 2Н, 5,32 Гц), 4,27 (с, 2Н), 3,75-3,73 (м, 2Н), 3,12 (с, 2Н), 1,94-1,79 (м, 7Н), 1,64 (м, 2Н), 1,36 (д, 2Н, J = 12,2 Гц).	385.2
SC_2151*	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-2-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион	INT-795 стадия 1	2-(2-бромэтил)пиридин	стадия 2 INT-795	1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,64 (шс, 1Н), 8,42-8,41 (м, 1Н), 7,67-7,63 (м, 1Н), 7,40-7,37 (м, 2Н), 7,32-7,26 (м, 3Н), 7,19-7,16 (м, 2Н), 3,63-3,61 (т, 2Н), 2,92-2,90 (т, 2Н), 2,46-2,45 (м, 2Н), 1,91 (м, 8Н), 1,51 (м, 2Н), 1,45-1,42 (м, 2Н).	393.3
SC_2152	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-2-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2151		стадия 3 INT-795	1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,45-8,44 (д, 1Н), 7,69-7,65 (м, 1Н), 7,37-7,30 (м, 4Н), 7,26-7,16 (м, 3Н), 6,65 (шс, 1Н), 3,37-3,32 (м, 2Н), 2,99 (с, 2Н), 2,86-2,82 (т, 2Н), 2,28 (м, 2Н), 1,91 (м, 6Н), 1,72-1,71 (м, 4Н), 1,28-1,26 (м, 2Н).	379.3
SC_2153	цис-8-диметиламино-1-(1-	INT-		SC_2144	1Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,92 (с,	483.2

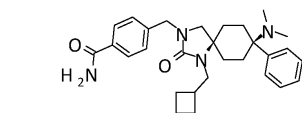
	гидроксициклобутил)метил]-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	1012			1H), 7,36-7,24 (м, 5H), 6,00 (с, 1H), 4,97 (т, 1H, J = 5,32 Гц), 4,36-4,34 (м, 4H), 3,73 (к, 2H, J = 5,36 Гц), 3,24 (с, 2H), 3,11 (с, 2H), 2,62 (д, 2H, J = 14,0 Гц), 2,08-1,84 (м, 12H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,38-1,28 (м, 5H).	
SC_2154*	цис-8-диметиламино-3-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион	INT-795 стадия1	1-(2-бромэтил)-1H-имидазола гидробромид	стадия 2 INT-795	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,71 (шс, 1H), 7,42-7,37 (м, 3H), 7,32-7,26 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,15-4,12 (т, 2H), 3,65-3,62 (т, 2H), 2,46 (м, 2H), 1,91 (с, 8H), 1,47-1,37 (м, 4H).	382.3
SC_2155	цис-2-[4-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамид	INT-1012		SC_2145	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,91 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 6H), 5,99 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,11 (с, 2H), 2,62-2,65 (м, 2H), 2,08-1,86 (м, 12H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,38-1,18 (м, 5H).	496.3
SC_2156	цис-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2153		SC_2026	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,93 (с, 1H), 7,44-7,17 (м, 5H), 6,03 (с, 1H), 4,98 (т, 1H), 4,36 (с, 4H), 3,73-3,75 (к, 2H, J = 5,48 Гц), 3,27 (с, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,11-2,03 (м, 4H), 1,86 (шс, 7H), 1,62-1,33 (м, 7H).	469.3
SC_2157*	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-3-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион	INT-795 стадия1	3-(2-бромэтил)пиридин	стадия 2 INT-795	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,65 (шс, 1H), 8,38-8,37 (м, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 4H), 3,56 (т, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,44-2,41 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 8H), 1,42-1,35 (м, 4H).	393.3
SC_2158*	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-3-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион	INT-795 стадия1	4-(2-бромэтил)пиридин	стадия 2 INT-795	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,67 (шс, 1H), 8,42-8,40 (д, 2H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 3H), 7,14-7,12 (д, 2H), 3,60-3,56 (т, 2H), 2,85-2,82 (т, 2H), 2,45-2,41 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 8H), 1,44-1,35 (м, 4H).	393.3
SC_2159	цис-2-[4-[[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамид	INT-1030	аммиак	SC_2145	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,86 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,23-7,33 (м, 6H), 5,00 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,09(с, 2H), 3,04 (с, 2H), 2,61-2,64 (м, 2H), 1,95-2,02 (м, 11H), 1,69-1,78 (м, 4H), 1,28-1,33 (м, 4H).	480.1
SC_2160	цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[1-(2-	INT-1030		SC_2144	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,87 (с, 1H), 7,23-7,35 (м, 5H), 4,97 (т, 1H, J = 5,28 Гц), 4,34	467.0
	гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он				(т, 2H, J = 5,34 Гц), 4,29 (с, 2H), 3,71-3,75 (к, 2H), 3,09 (с, 2H), 3,04-3,05 (д, 2H, J = 7,2 Гц), 1,95-2,05 (м, 11H), 1,67-1,85 (м, 4H), 1,25-1,33 (шс, 4H).	
SC_2161	цис-2-[4-[[1-(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамид	SC_2155		SC_2026	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,91 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 3H), 7,19-7,16 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,14-2,01 (м, 4H), 1,90-1,84 (м, 7H), 1,62-1,56 (м, 3H), 1,46-1,33 (м, 3H).	482.3
SC_2162	цис-1-(Циклобутилметил)-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2160		SC_2026	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,87 (с, 1H), 7,40-7,42 (д, 2H, J = 7,64 Гц), 7,29 (т, 2H, J = 7,48 Гц), 7,17 (т, 1H, J = 7,18 Гц), 4,98 (т, 1H, J = 5,32 Гц), 4,35 (т, 2H, J = 5,44 Гц), 4,31 (с, 2H), 3,71-3,75 (к, 2H), 3,13 (с, 2H), 3,07-3,09 (д, 2H, J = 7,36 Гц), 2,53-2,57 (м, 1H), 2,05-2,32 (м, 3H), 1,93-1,97 (м, 2H), 1,67-1,86 (м, 8H), 1,53-1,60 (м, 2H), 1,22-1,25 (м, 2H).	453.1
SC_2163	цис-2-[4-[[1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамид	SC_2159		SC_2026	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,86 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 5H), 7,17 (т, 1H, J = 7,10 Гц), 5,02 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,07-3,13 (м, 4H), 2,26 (шс, 1H), 2,05-2,11 (м, 2H), 1,95 (шс, 2H), 1,67-1,86 (м, 8H), 1,57-1,60 (м, 2H), 1,22-1,25 (м, 2H).	466.3
SC_2164	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-3-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2157		стадия 3 INT-795	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,39-8,37 (м, 2H), 7,61-7,60 (м, 1H), 7,38-7,23 (м, 6H), 6,67 (шс, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,91 (с, 6H), 1,73-1,71 (м, 4H), 1,28-1,24 (м, 2H).	379.3
SC_2165	цис-8-диметиламино-3-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2154		стадия 3 INT-795	1H ЯМР (CDCl3): δ 7,45 (с, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,95 (шс, 1H), 4,12-4,09 (т, 2H), 3,45-3,43 (т, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,03-1,96 (с, 8H), 1,84-1,68 (м, 4H), 1,38-1,29 (м, 2H).	368.2
SC_2166	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-4-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2158		стадия 3 INT-795	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,50-8,48 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 3H), 7,14-7,12 (д, 2H), 4,62 (шс, 1H), 3,46-3,43 (т, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,82-2,78 (т, 2H), 2,17-2,02 (м, 10H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,41-1,29 (м, 2H).	379.2
SC_2167	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиримидин-2-илэтил)-1,3-	INT-976	2-(2-бромэтил)пиримидин	SC_2097	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,70 (д, 2H), 7,38-7,23 (м, 6H), 6,65 (шс, 1H), 3,45 (т, 2H), 3,00-2,49 (м, 4H).	380.3

	дiazаспиро[4.5]декан-2-он				2,28 (шм, 2H), 1,91 (с, 6H), 1,73-1,71 (м, 4H), 1,29-1,27 (м, 2H).	
SC_2168	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиримидин-5-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-976	5-(2-хлорэтил)пиримидин	SC_2097	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,00 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 7,38-7,31 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,69 (шс, 1H), 3,26 (м, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,74 (т, 2H), 2,27 (шм, 2H), 1,92-1,69 (м, 10H), 1,28-1,24 (м, 2H).	380.2
SC_2169	цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-976	1-(хлорметил)-4-метилсульфонилбензол (стадия 1), бромэтан (стадия 2)	SC_2097 (for стадия 1), SC_2010 (for стадия 2)	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,92 – 7,86 (м, 2H), 7,50 – 7,46 (м, 2H), 7,38 – 7,28 (м, 4H), 7,27 – 7,19 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,15 – 3,03 (м, 4H), 2,69 – 2,60 (м, 2H), 2,15 – 2,06 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,38 – 1,27 (м, 4H), 1,14 (т, 3H).	470.3
SC_2171	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-фенилциклопропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1023	1-фенилциклопропанамин (стадия 1)	SC_2170	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,36-7,14 (м, 8H), 7,08 (д, 2H), 6,77 (шс, 1H), 3,08 (с, 2H), 2,29 (м, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,79-1,77 (м, 4H), 1,35-1,33 (м, 2H), 1,23-1,21(м, 2H), 1,09-1,06 (м, 2H).	390.2
SC_2172	цис-8-диметиламино-1,3-бис[(2-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-976	1-(бромметил)-2-метоксibenзол	SC_2097	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,32-7,14 (м, 9H), 6,99-6,90 (м, 4H), 4,32-4,27 (м, 4H), 3,84-3,77 (м, 6H), 3,14 (с, 2H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,03-1,97 (м, 2H), 1,89 (с, 6H), 1,29-1,22 (м, 4H).	514.2
SC_2173	цис-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-976	1-(бромметил)-3-метилсульфонилбензол	SC_2097	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,84 – 7,79 (м, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 4H), 7,23 (т, 1H), 6,99 (шс, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,97 (с, 2H), 2,35 – 2,24 (м, 2H), 1,93 (д, 6H), 1,85 – 1,66 (м, 4H), 1,38 – 1,31 (м, 2H).	442.2
SC_2174	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-(1-метил-1-фенилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2170	1-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклобутилметил-4-метилбензолсульфонат	INT-799 (стадия 1)	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,36-7,14 (м, 10H), 5,88 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,68-2,64 (м, 2H), 2,09-1,95 (м, 10H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,61-1,56 (м, 7H), 1,48-1,28 (м, 5H).	476.3
SC_2175	цис-3-[(3-Циклопропилфенил)метил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-976	1-(бромметил)-3-циклопропилбензол	SC_2097	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,17 (с, 1H), 7,41 – 7,29 (м, 4H), 7,30 – 7,20 (м, 1H), 7,18 (т, 1H), 6,98 – 6,89 (м, 3H), 6,87 (т, 1H), 4,15 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,28 (с, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,91 – 1,83 (м, 1H), 1,80 – 1,75 (м, 3H), 1,34 – 1,27 (м, 2H), 0,96 – 0,88 (м, 2H), 0,65 – 0,57 (м, 2H).	403.3
SC_2176	цис-3-(1,3-Бензодиоксол-4-илметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-976	4-(бромметил)-1,3-бензодиоксол	SC_2097	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,37 – 7,27 (м, 4H), 7,27 – 7,20 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,83 – 6,76 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,30 – 2,26 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,84 – 1,63 (м, 4H), 1,33 (т, 2H).	408.2
SC_2177	цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(1-фенилциклопропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	SC_2171	1-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклобутилметил-4-метилбензолсульфонат	INT-799 (стадия 1)	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,34-7,17 (м, 8H), 7,15-7,13 (м, 2H), 5,89 (с, 1H), 3,29 (с, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,64-2,61 (м, 2H), 2,08-2,03 (м, 4H), 1,96 (с, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,42-1,29 (м, 5H), 1,29-1,26 (м, 2H), 1,13-1,01 (м, 2H)	474.2
SC_2178	цис-4-[[8-диметиламино-3-(2-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]метил]бензонитрил	SC_2179	4-(бромметил)бензонитрил	SC_2097	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,81 (д, 2H), 7,53 (д, 2H), 7,32-7,21 (м, 6H), 7,15-7,13 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 2H), 4,38-4,31 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,16 (с, 2H), 2,58-2,55 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 8H), 1,29-1,23 (м, 4H).	509.2
SC_2179	цис-8-диметиламино-3-(2-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-976	1-(бромметил)-2-метоксibenзол	SC_2097	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,37 – 7,27 (м, 4H), 7,27 – 7,19 (м, 2H), 7,08 (дд, 1H), 6,96 (дд, 1H), 6,91 (тд, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,96 (с, 2H), 2,30 (д, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,86 – 1,69 (м, 4H), 1,38 – 1,32 (м, 2H).	394.3
SC_2181	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1028	2-(бромметил)пиридина гидробромид (стадия 1)	SC_2180	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,48 (дд, 1H), 7,76 (тд, 1H), 7,37 – 7,27 (м, 4H), 7,29 – 7,17 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,36 – 2,21 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,88 – 1,58 (м, 4H), 1,41 – 1,31 (м, 2H).	365.2
SC_2182	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1028	3-(бромметил)пиридина гидробромид (стадия 1)	SC_2180	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,46 (дд, 1H), 8,42 (дд, 1H), 7,60 (дт, 1H), 7,38 – 7,30 (м, 3H), 7,31 – 7,26 (м, 2H), 7,26 – 7,20 (м, 1H), 6,97 – 6,93 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,33 – 2,20 (м, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,84 – 1,60 (м, 4H), 1,35 – 1,29 (м, 2H).	365.2
SC_2184	цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиперидин-1-ил-пиридин-4-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1065	пиперидин	SC_2183	1H ЯМР (600 МГц, CDCl3) δ 8,09 (д, 1H), 7,38 (дд, 2H), 7,30 (д, 3H), 6,48 (с, 1H), 6,42 (дд, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,54 – 3,46 (м, 4H), 2,96 (с, 2H), 2,20 – 2,15 (м, 4H), 2,07 (с, 6H), 1,92 – 1,84 (м, 2H), 1,66 – 1,60 (м, 6H), 1,47 – 1,39 (м, 2H).	448.3
SC_2185	цис-8-диметиламино-3-[(2-морфолин-4-ил-пиридин-4-ил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	INT-1065	морфолин	SC_2183	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,05 (д, 1H), 7,37 – 7,27 (м, 4H), 7,26 – 7,20 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,50 (дд, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,68 (т, 4H), 3,41 – 3,36 (м, 4H), 2,96 (с, 2H), 2,37 – 2,22 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,86 – 1,62 (м, 4H), 1,42 – 1,29 (м, 2H).	450.3

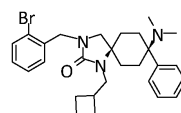
* Сравнительный пример.

Химическая структура всех примеров

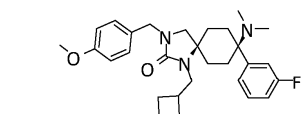




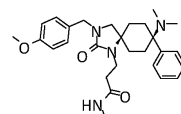
SC_2009



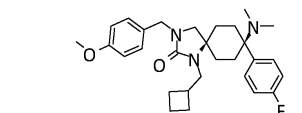
SC_2076



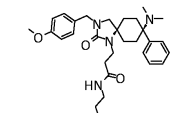
SC_2010



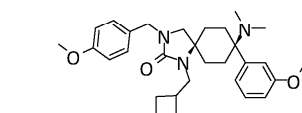
SC_2077



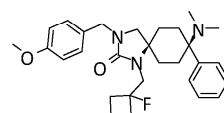
SC_2011



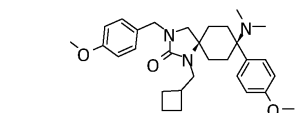
SC_2078



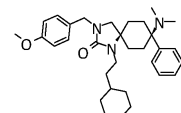
SC_2012



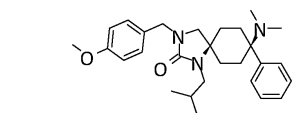
SC_2079



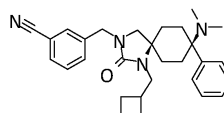
SC_2013



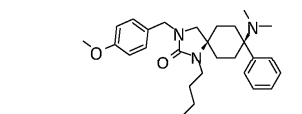
SC_2080



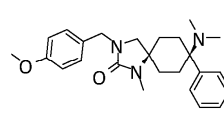
SC_2014



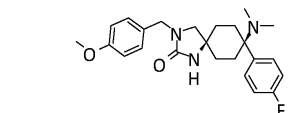
SC_2081



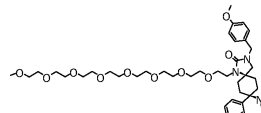
SC_2015



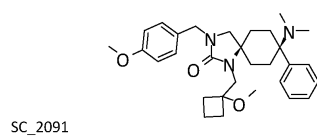
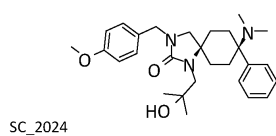
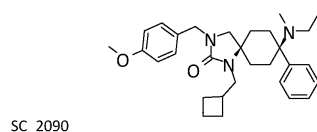
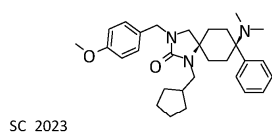
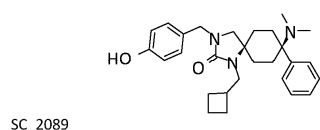
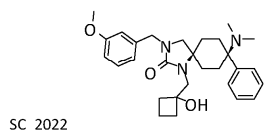
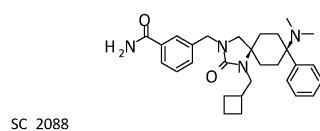
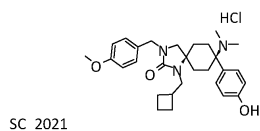
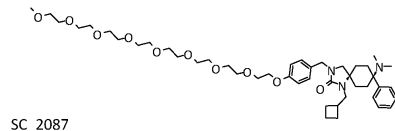
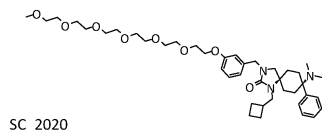
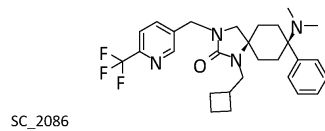
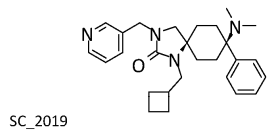
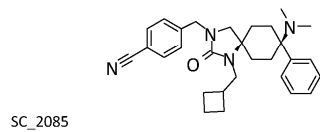
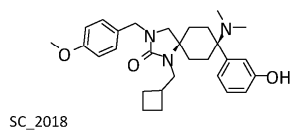
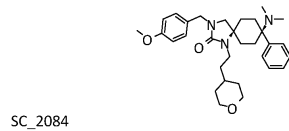
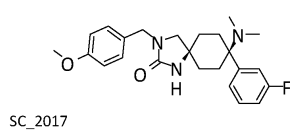
SC_2082

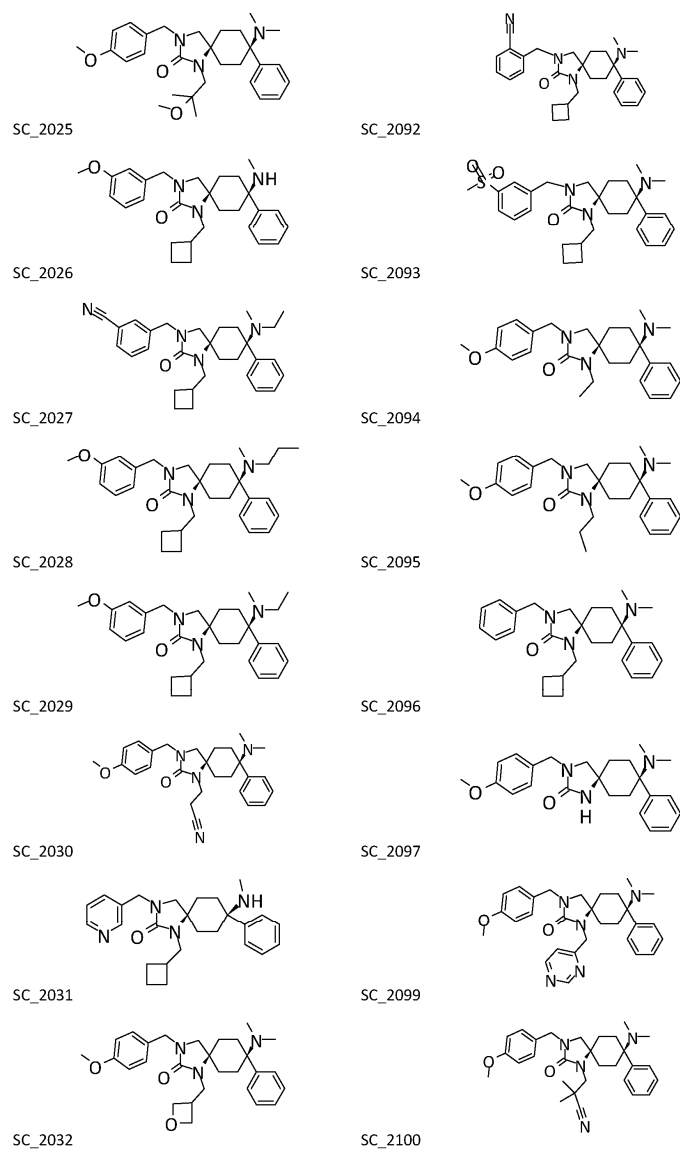


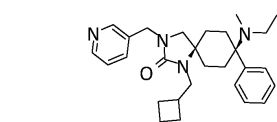
SC_2016



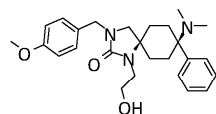
SC_2083



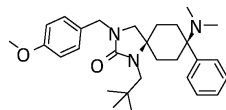




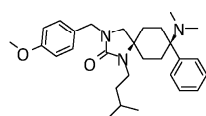
SC_2033



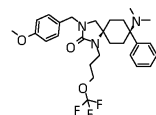
SC_2034



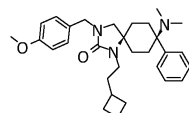
SC_2035



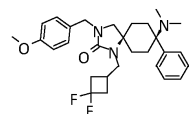
SC_2036



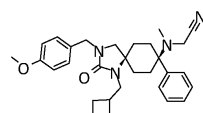
SC_2037



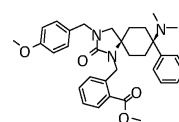
SC_2038



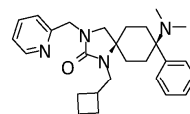
SC_2039



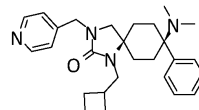
SC_2040



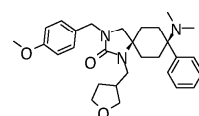
SC_2101



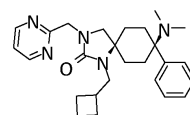
SC_2102



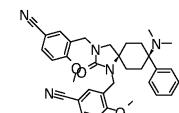
SC_2103



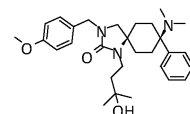
SC_2104



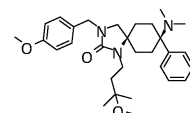
SC_2105



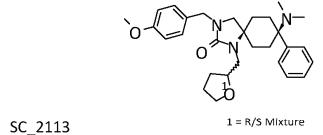
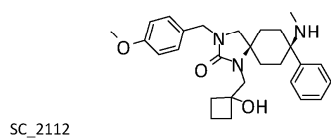
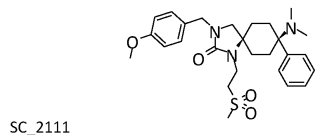
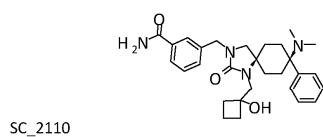
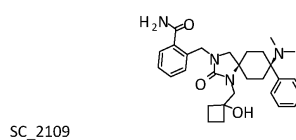
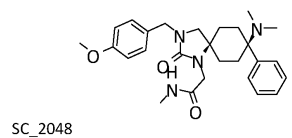
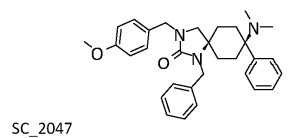
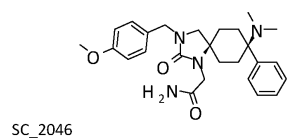
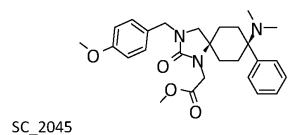
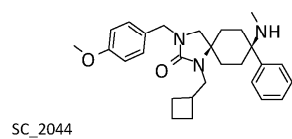
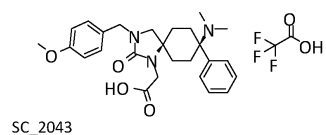
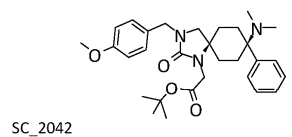
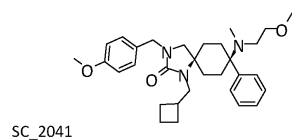
SC_2106



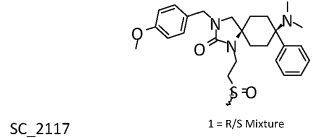
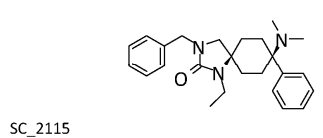
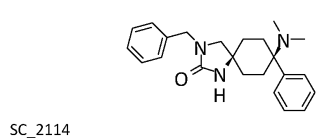
SC_2107



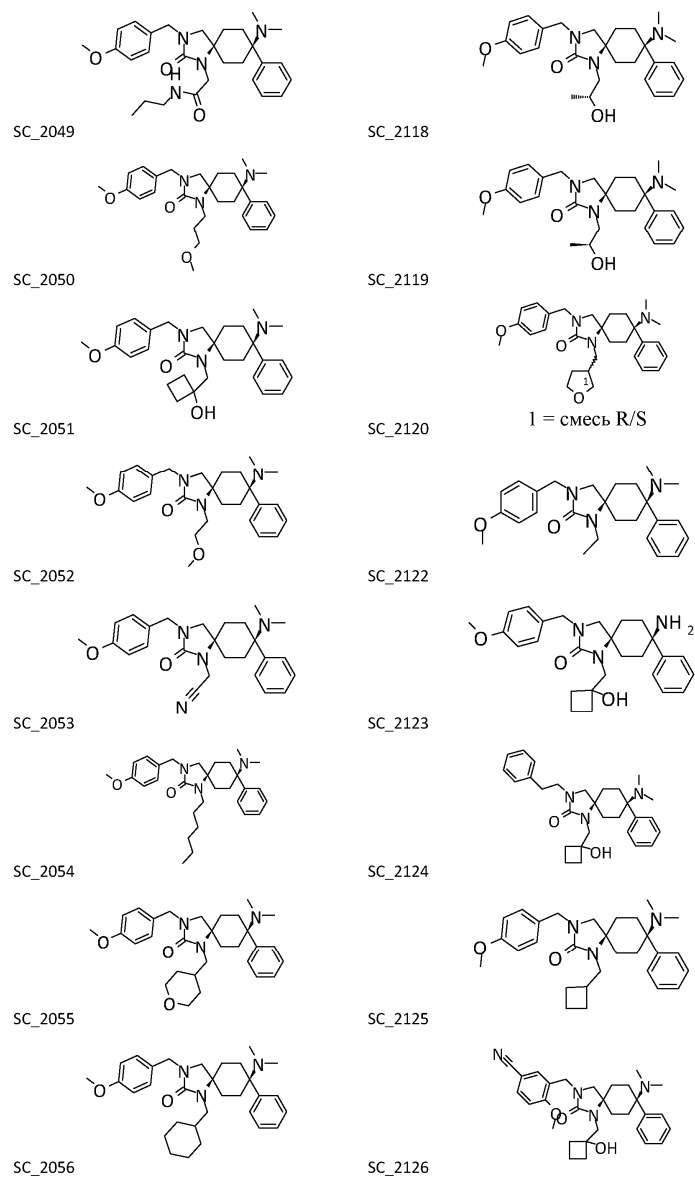
SC_2108

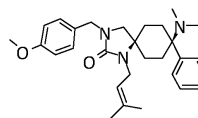
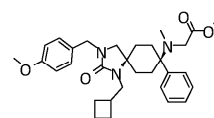
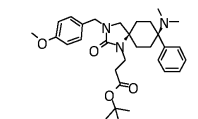
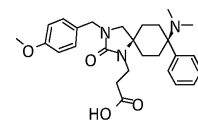
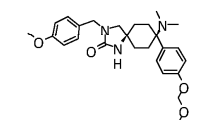
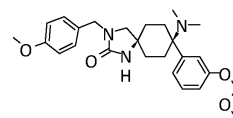
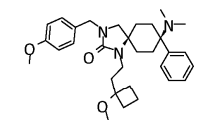
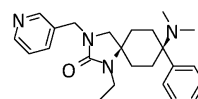
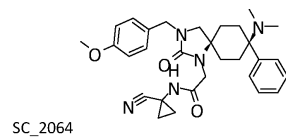
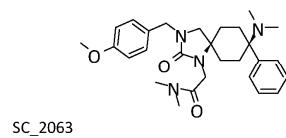
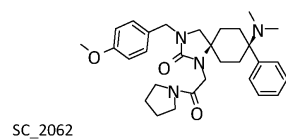
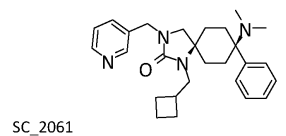
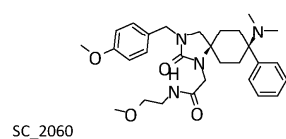
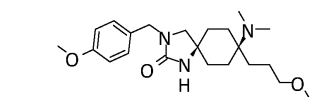
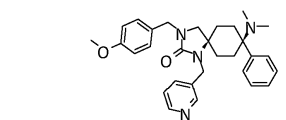
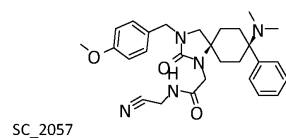


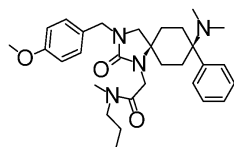
1 = R/S Mixture



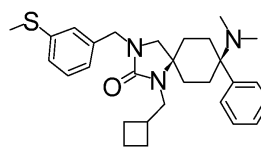
1 = R/S Mixture



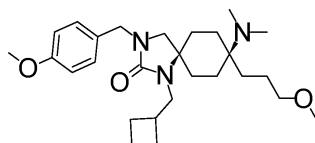




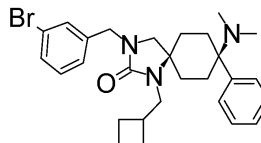
SC_2065



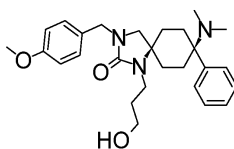
SC_2136



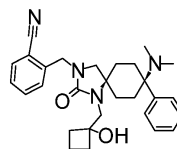
SC_2066



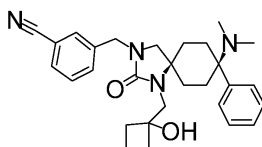
SC_2137



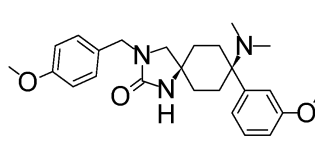
SC_2067



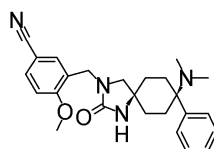
SC_2138



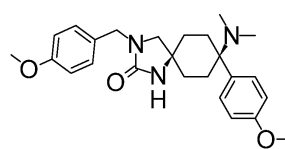
SC_2141



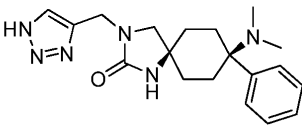
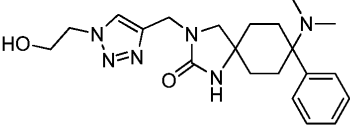
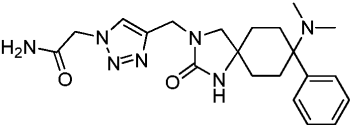
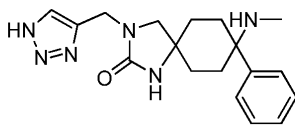
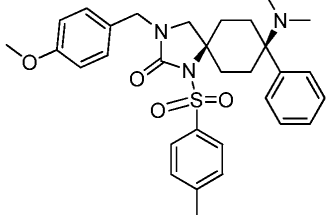
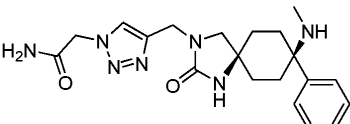
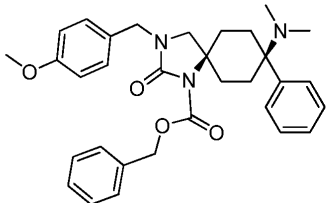
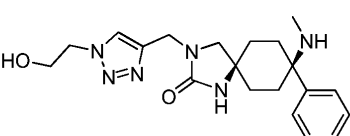
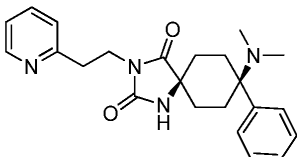
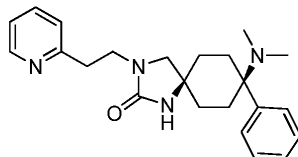
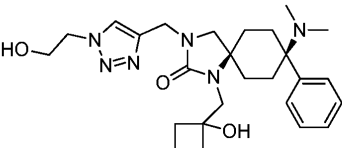
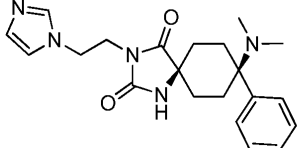
SC_2139

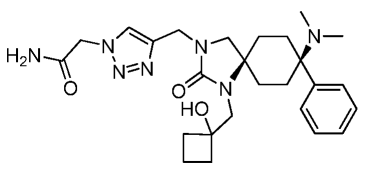
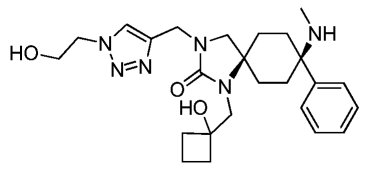
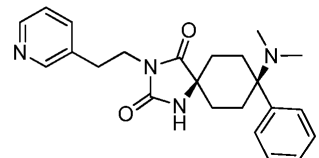
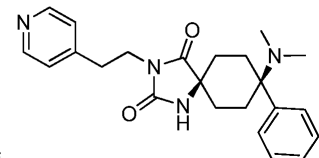
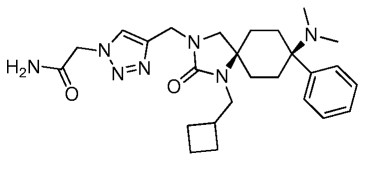
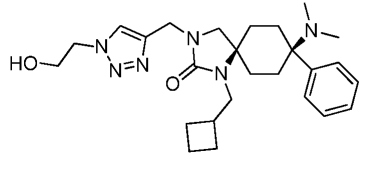
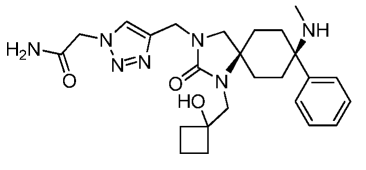
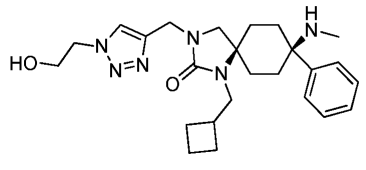
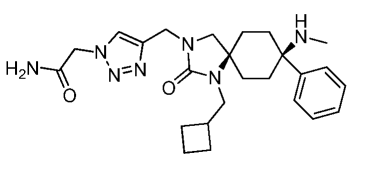
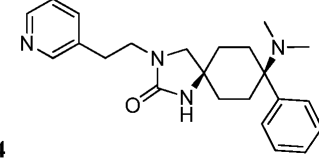
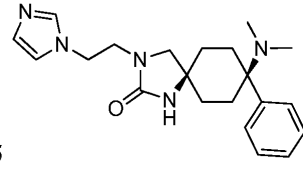
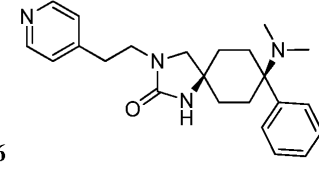


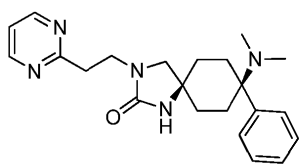
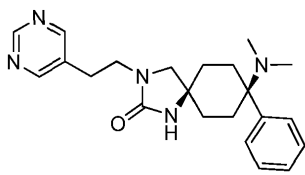
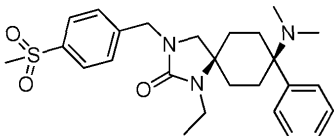
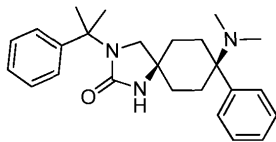
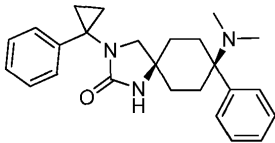
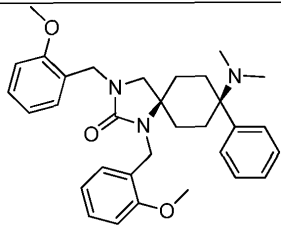
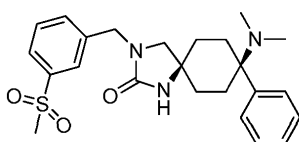
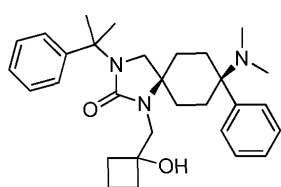
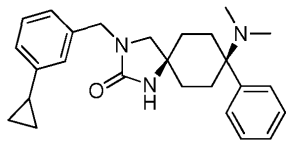
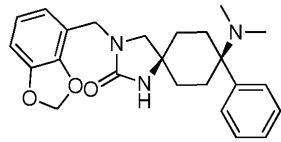
SC_2142

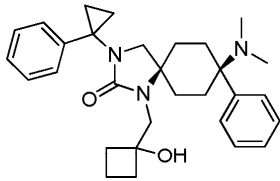
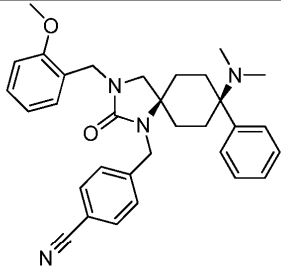
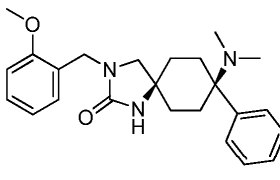
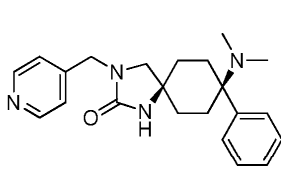
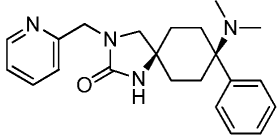
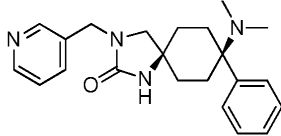
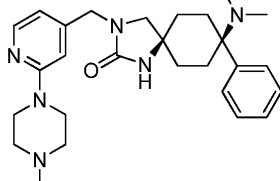
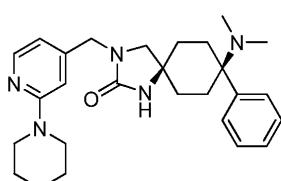
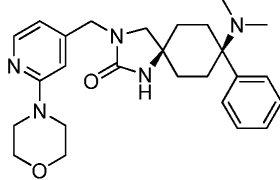
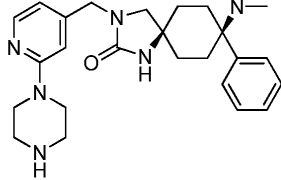


SC_2140

SC_2143 	SC_2144 
SC_2145 	SC_2146 
SC_2147 	SC_2148 
SC_2149 	SC_2150 
SC_2151* 	SC_2152 
SC_2153 	SC_2154* 

SC_2155 	SC_2156 
 SC_2157*	 SC_2158*
SC_2159 	SC_2160 
SC_2161 	SC_2162 
SC_2163 	 SC_2164
 SC_2165	 SC_2166

 SC_2167	 SC_2168
 SC_2169	 SC_2170
 SC_2171	 SC_2172
 SC_2173	 SC_2174
 SC_2175	 SC_2176

 SC_2177	 SC_2178
 SC_2179	 SC_2180
 SC_2181	 SC_2182
 SC_2183	 SC_2184
 SC_2185	 SC_2186

* Сравнительный пример.

Фармакологические исследования

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

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

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

зом нелинейной регрессии, а значения K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Прусоффа. (Cheng and Prusoff, 1973).

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

Анализ связывания рецептора hKOP проводили как гомогенный SPA-анализ (сцинтилляционный анализ сближения) с использованием аналитического буфера 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) с добавлением 0,076 мг BSA/мл. Конечный аналитический объем 250 мкл на лунку содержал 2 нМ [^3H]U69,593 в качестве лиганда и либо экспериментальное соединение в серийных разбавлениях, либо 100 мкМ налоксона без метки для определения неспецифического связывания. Экспериментальное соединение разбавляли с 25% ДМСО в H_2O с получением конечной концентрации ДМСО 0,5%, которую также использовали в качестве соответствующего контроля с носителем. Анализ начинали посредством добавления SPA-микрошариков, покрытых агглютинином зародышей пшеницы (1 мкг SPA-микрошариков/250 мкл конечного аналитического объема на лунку), которые предварительно нагружали в течение 15 мин при комнатной температуре мембранами рецептора hKOP (14,8 мкг/250 мкл конечного аналитического объема на лунку). После непродолжительного смешивания на мини-шейкере микротитровальные планшеты закрывали крышкой и инкубировали аналитические планшеты в течение 90 мин при комнатной температуре. После инкубации микротитровальные планшеты закрывали верхней крышкой и центрифугировали в течение 20 мин при 500 об/мин. Интенсивность сигнала измеряли по истечении короткой задержки в 5 мин с помощью β -счетчика 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Турку, Финляндия). Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}), отражающие 50% вытеснение [^3H]U69.593-специфического связывания рецептора, рассчитывали анализом нелинейной регрессии, а значения K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, 1973).

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

Анализ связывания рецептора hDOP проводили как гомогенный SPA-анализ с использованием аналитического буфера 50 mM TRIS-HCl, 5 mM MgCl_2 (pH 7,4). Конечный аналитический объем (250 мкл/лунка) содержал 1 нМ [тирозил-3,5- ^3H]2-D-Ala-дельторфина II в качестве лиганда и либо экспериментальное соединение в серийных разбавлениях, либо 10 мкМ налоксона без метки для определения неспецифического связывания. Экспериментальное соединение разбавляли с 25% ДМСО в H_2O с получением конечной концентрации ДМСО 0,5%, которую также использовали в качестве соответствующего контроля с носителем. Анализ начинали посредством добавления SPA-микрошариков, покрытых агглютинином зародышей пшеницы (1 мкг SPA-микрошариков/250 мкл конечного аналитического объема на лунку), которые предварительно нагружали в течение 15 мин при комнатной температуре мембранами рецептора hDOP (15,2 мкг/250 мкл конечного аналитического объема на лунку). После непродолжительного смешивания на мини-шейкере микротитровальные планшеты закрывали крышкой, инкубировали аналитические планшеты в течение 120 мин при комнатной температуре и центрифугировали в течение 20 мин при 500 об/мин. Интенсивность сигнала измеряли с помощью β -счетчика 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Турку, Финляндия). Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}), отражающие 50% вытеснение [тирозил-3,5- ^3H]2-D-Ala-дельторфин II-специфического связывания рецептора, рассчитывали анализом нелинейной регрессии, а значения K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, 1973).

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

Анализ связывания рецептора hNOP проводили как гомогенный SPA-анализ (сцинтилляционный анализ сближения) с использованием аналитического буфера 50 mM TRIS-HCl, 10 mM MgCl_2 , 1 mM ЭДТК (pH 7,4). Конечный аналитический объем (250 мкл/лунка) содержал 0,5 нМ [лейцил- ^3H]ноцицептина в качестве лиганда (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Бостон, штат Массачусетс, США) и либо экспериментальное соединение в серийных разбавлениях, либо 1 мкМ ноцицептина без метки для определения неспецифического связывания. Экспериментальное соединение разбавляли с 25% ДМСО в H_2O с получением конечной концентрации ДМСО 0,5%, которую также использовали в качестве соответствующего контроля с носителем. Анализ начинали посредством добавления SPA-микрошариков, покрытых агглютинином зародышей пшеницы (GE Healthcare UK Ltd. Бакингемшир, Великобритания), которые предварительно нагружали мембранами рецептора hNOP (PerkinElmer Life Sciences, Inc., Бостон, штат Массачусетс, США). После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре и центрифугирования в течение 20 мин при 500 об/мин измеряли интенсивность сигнала, используя β -счетчик 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Турку, Финляндия). Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}), отражающие 50% вытеснение [^3H]ноцицептин-специфического связывания рецептора, рассчитывали анализом нелинейной регрессии, а значения K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Прусоффа. (Cheng and Prusoff, 1973).

Пример	Кі hNOP [нМ] или % ингибирования при 1 мкМ	Кі hMOP [нМ] или % ингибирования при 1 мкМ
SC 2001	2,7	245
SC 2002	4,3	965
SC 2003	585	5875
SC 2004	21,5	1310
SC 2005	12% при 1 мкМ	-
SC 2006	0,8	43
SC 2007	1,1	43,5
SC 2008	690	не определяли
SC 2009	17,6	385
SC 2010	88,5	не определяли
SC 2011	50,5	880
SC 2012	50	1350
SC 2013	125	18,4
SC 2014	23,5	470
SC 2015	6,4	162,5
SC 2017	80	5460
SC 2018	70,8	66,8
SC 2019	0,8	50,8
SC 2020	15,5	305
SC 2021	1200	4615
SC 2022	5,4	420
SC 2023	3,8	180
SC 2024	48	1450
SC 2025	49,5	920
SC 2026	11	255
SC 2027	12	1415
SC 2028	135	3260
SC 2029	50	2150
SC 2030	96,5	1260
SC 2031	4,6	139,5
SC 2032	36	1035
SC 2033	27	855
SC 2034	490	4025
SC 2035	39	1240
SC 2036	3,1	215
SC 2037	19,5	160
SC 2038	13,5	380
SC 2039	2,8	54,5
SC 2040	34	705
SC 2041	195	1925
SC 2042	16,5	1275
SC 2043	530	20% при 1 мкМ
SC 2044	10,8	275
SC 2045	21	1035
SC 2046	38% при 1 мкМ	23% при 1 мкМ
SC 2047	85,5	600
SC 2048	390	3430
SC 2049	24	1570
SC 2050	11,5	310
SC 2051	9	515
SC 2052	26,2	996,7
SC 2053	220	1385
SC 2054	43,5	340
SC 2055	96,5	2780
SC 2056	31	545
SC 2057	330	5475
SC 2058	49,5	195
SC 2059	4% при 1 мкМ	26% при 1 мкМ
SC 2060	45	1035
SC 2061	0,5	86,5

SC 2062	20,5	1750
SC 2063	18	3430
SC 2064	41	2000
SC 2065	27	650
SC 2066	455	90
SC 2067	217,5	4700
SC 2068	34,5	230
SC 2069	14	675
SC 2070	18,5	5875
SC 2071	40	860
SC 2072	620	19% при 1 мкМ
SC 2073	200	3440
SC 2074	3,4	310
SC 2075	9,1	480
SC 2076	51,5	925
SC 2077	325	3460
SC 2078	170	563,3
SC 2079	19,3	710
SC 2080	87,5	625
SC 2081	1,2	147
SC 2082	180	2390
SC 2083	405	5250
SC 2084	34	880
SC 2085	3,8	230
SC 2086	3,5	150
SC 2087	47	1365
SC 2088	1,9	110
SC 2089	1,8	73
SC 2090	106	3185
SC 2091	26	1620
SC 2092	5,6	380
SC 2093	0,8	53,7
SC 2094	19	50,5
SC 2095	11,2	575
SC 2096	1,3	81
SC 2097	91	2645
SC 2099	215	5135
SC 2100	11,8	1320
SC 2101	135	1170
SC 2102	3,3	84,5
SC 2103	1,5	54
SC 2104	22,5	1000
SC 2105	2,4	45
SC 2106	16,5	1540
SC 2107	57	1700
SC 2108	10,1	195
SC 2109	17	260
SC 2110	16,5	134
SC 2111	159	1675
SC 2112	135	925
SC 2113	4	310
SC 2114	300	3045
SC 2115	720	2480
SC 2117	630	не определяли
SC 2118	195	995
SC 2119	85	90
SC 2120	19	1000
SC 2122	310	830
SC 2123	не определяли	3840
SC 2124	4	43

SC 2125	3,4	120
SC 2143	405	5290
SC 2144	715	5180
SC 2145	340	4940
SC 2146	2%	9%
SC 2147	14%	10%
SC 2148	8%	0%
SC 2149	160	250
SC 2150	6%	4%
SC 2152	175	2475
SC 2153	22	130
SC 2155	12,5	98
SC 2156	130	330
SC 2159	2,35	40,5
SC 2160	4	39
SC 2161	100,5	295
SC 2162	31	82,5
SC 2163	13	93,5
SC 2164	130	2765
SC 2165	255	2000
SC 2166	106,5	3690
SC 2168	240	13%
SC 2169	785	790
SC 2170	325	не определяли
SC 2171	49,25	362,5
SC 2172	50	630
SC 2173	145	5245
SC 2174	8,15	235
SC 2175	90,5	1830
SC 2176	110	3090
SC 2177	18	99,5
SC 2178	390	1050
SC 2179	108,5	2660
SC 2180	240	4085
SC 2181	190	19%
SC 2182	250	13%
SC 2183	63	3580
SC 2184	25	845
SC 2185	115	6980
SC 2186	40	2775

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

Препараты клеточных мембран клеток CHO-K1, трансфицированные человеческим рецептором MOP (кат. № RBHOMM) или человеческим рецептором DOP (кат. № RBHODM), и клетки HEK293, трансфицированные человеческим рецептором NOP (кат. № RBHORLM) или человеческим рецептором KOP (кат. № 6110558), доступны в продаже у компании PerkinElmer (Уолтем, штат Массачусетс). Также использовали мембраны из клеток CHO-K1, трансфицированные человеческим рецептором пептида ноцицептин/орфанина FQ (hNOP) (кат. № 93-0264C2, DiscoveRx Corporation, Фримонт, штат Калифорния). [35 S]GTP γ S (кат. № NEG030H; партии № 0112, 0913, 1113, калиброванные до 46,25 ТБк/ммоль) доступен в продаже у компании PerkinElmer (Уолтем, штат Массачусетс).

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

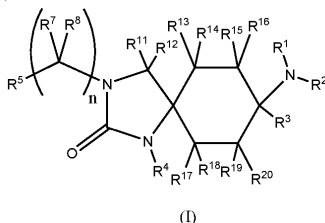
Нестимулированную базовую активность связывания (UBS_{obs} [имп./мин]) определяли по 12 нестимулированным инкубатам и брали за 100% базовое связывание. Для определения силы действия и эффективности, среднее арифметическое от наблюдаемого общего связывания [35 S]GTP γ S (TB_{obs} [имп./мин]) всех инкубатов (в двух экземплярах), стимулированных рецептор-специфическими агонистами (т.е. N/OFQ, SNC80, DAMGO или U69,593), пересчитывали в процент общего связывания (TB_{obs} [%]) относительно базовой активности связывания (т.е. 100% связывания). Силу действия (EC₅₀) соответ-

ствующего агониста и его максимально достижимое общее связывание [^{35}S]GTP γ S (TB_{calc} [%]) выше его расчетного базового связывания (UBS_{calc} [%]) определяли на основании преобразованных данных (TB_{obs} [%]) анализом нелинейной регрессии с помощью XLfit для каждой отдельной серии концентраций. Затем определяли разность между рассчитанным нестимулированным связыванием [^{35}S]GTP γ S (UBS_{calc} [%]) и максимально достижимым общим связыванием [^{35}S]GTP γ S (TB_{calc} [%]) для каждого испытанного агониста (т.е. BI_{calc} [%]). Полученную разность (BI_{calc} [%]) как меру максимально достижимого усиления связывания [^{35}S]GTP γ S данным агонистом использовали для расчета относительной эффективности экспериментальных соединений по сравнению с максимально достижимым усилением под действием рецептор-специфического полного агониста, например, N/OFQ ($\text{BI}_{\text{calc-n/ofq}}$ [%]), которое брали за 100% относительную эффективность для рецептора hNOP. Таким же образом определяли процентную эффективность экспериментальных соединений по рецептору hDOP, hMOP или hKOP по сравнению с расчетным максимальным усилением связывания [^{35}S]GTP γ S под действием полных агонистов SNC80 ($\text{BI}_{\text{calc-SNC80}}$ [%]), DAMGO ($\text{BI}_{\text{calc-DAMGO}}$ [%]) и U69,593 ($\text{BI}_{\text{calc-U69,593}}$ [%]), которые брали за 100% относительную эффективность по каждому рецептору соответственно.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



(I)

где n означает 1, 2 или 3;

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

-H;

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

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

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

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают -(CH₂)₃₋₆-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- или -(CH₂)₂-NR^A-(CH₂)₂-, где R^A означает -H или - C_1 - C_6 -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br и -I;

R^3 означает

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

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

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

R^4 означает

-H;

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

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

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

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

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

R⁵ означает

6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, который может быть необязательно связан с соединением общей формулы (I) не напрямую, а через линкер -C₁-C₆-алкилен-;

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

R⁷ и R⁸ независимо друг от друга означают -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH или -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

R⁷ и R⁸ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃-;

где "моно- или полизамещенный" означает, что один или более атомов водорода заменены заместителем, независимо друг от друга выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R²¹, -C(=O)R²¹, -C(=O)OR²¹, -C(=O)NR²¹R²², -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, =O, -OR²¹, -OC(=O)R²¹, -OC(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²¹R²², -NO₂, -NR²¹R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)OR²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²¹C(=O)R²², -NR²¹C(=O)-OR²², -NR²³C(=O)NR²¹R²², -NR²¹S(=O)₂R²², -SR²¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -S(=O)₂OR²¹ и -S(=O)₂NR²¹R²²;

где R²¹, R²² и R²³ независимо друг от друга означают

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂ и -O-C₁-C₆-алкила;

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

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

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

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или

разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкила и -O-C₁-C₆-алкила; или

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

где "3-12-членный гетероциклоалкил" означает неароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов, причем каждый цикл независимо друг от друга содержит 1, 2, 3, 4 или более гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом сера может быть окислена ($S(=O)$ или $S(=O)_2$), а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом бициклические или трициклические системы могут иметь общий гетероатом(ы);

"5-14-членный гетероарил" означает ароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 5 до 14 кольцевых атомов, причем каждый цикл независимо друг от друга содержит 1, 2, 3, 4 или более гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом бициклические или трициклические системы могут иметь общий гетероатом(ы); и

"насыщенный или ненасыщенный" в отношении "C₁-C₆-алкил" и "C₁-C₆-алкилен-" означает "насыщенный C₁-C₆-алкил", "насыщенный C₁-C₆-алкилен-", "ненасыщенный C₁-C₆-алкил, который означает винил, пропенил, аллил или пропаргил", или "ненасыщенный C₁-C₆-алкилен-, который означает $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$ или $-CH=CH-C\equiv C-$ ",

или его физиологически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R^7 и R^8 независимо друг от друга означают -H, -F, -OH или -C₁-C₆-алкил или R^7 и R^8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(CH_2)_2-$.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^1 означает -H и R^2 означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

4. Соединение по п.1 или 2, где R^1 означает $-CH_3$ и R^2 означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

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

6. Соединение по п.1 или 2, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают $-(CH_2)_{3-6}$.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

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

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

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

11. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

12. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

13. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

14. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 6-14-членный арильный фрагмент связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

15. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 означает 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный,

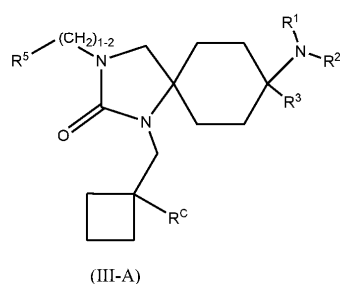
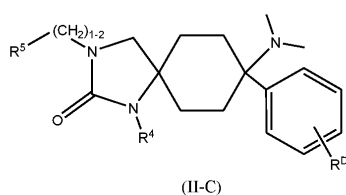
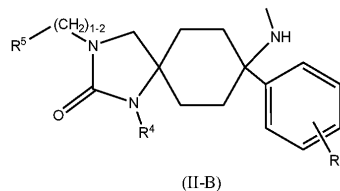
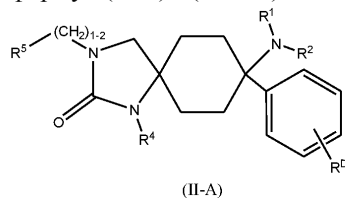
моно- или полизамещенный.

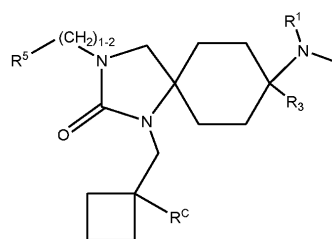
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где n означает 1 или 2.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 означает -фенил, незамещенный, моно- или полизамещенный.

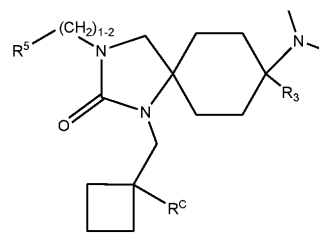
18. Соединение по любому из пп.1-16, где R^5 означает -пиразинил, -пиридазинил, -пиридинил, -пиримидинил, -тиенил, -имидазолил, триазолил или -1,3-бензодиоксолил, в каждом случае незамещенный, моно- или полизамещенный.

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

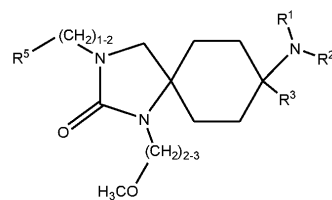




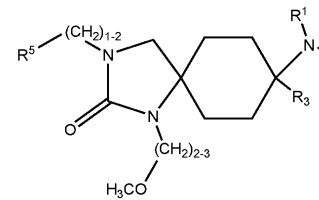
(III-B)



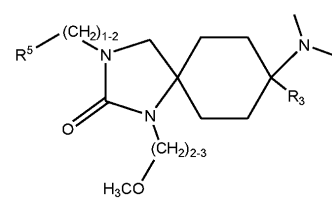
(III-C)



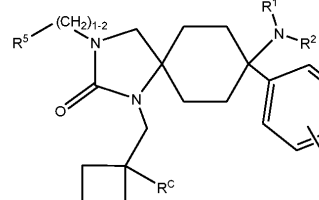
(IV-A)



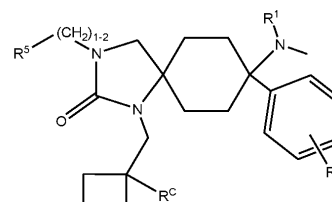
(IV-B)



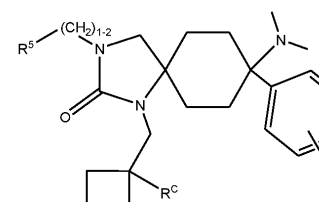
(IV-C)



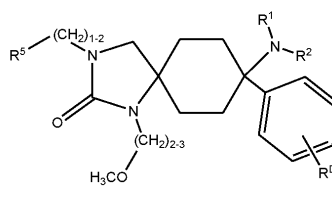
(V-A)



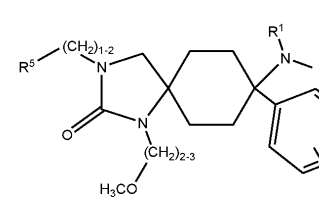
(V-B)



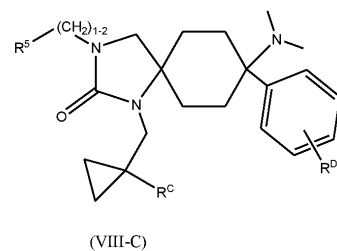
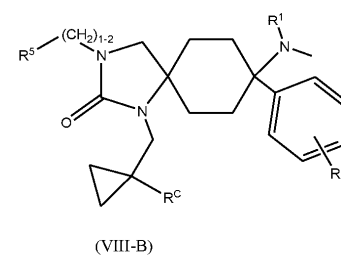
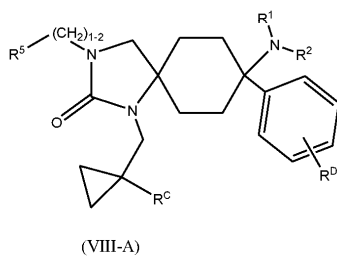
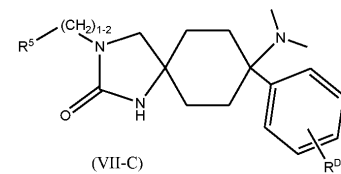
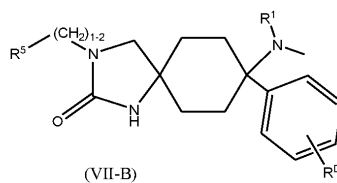
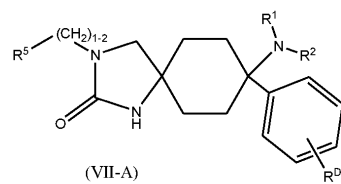
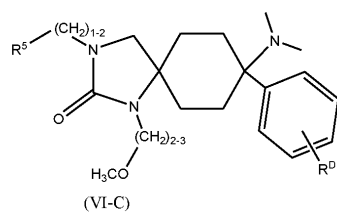
(V-C)



(VI-A)



(VI-B)



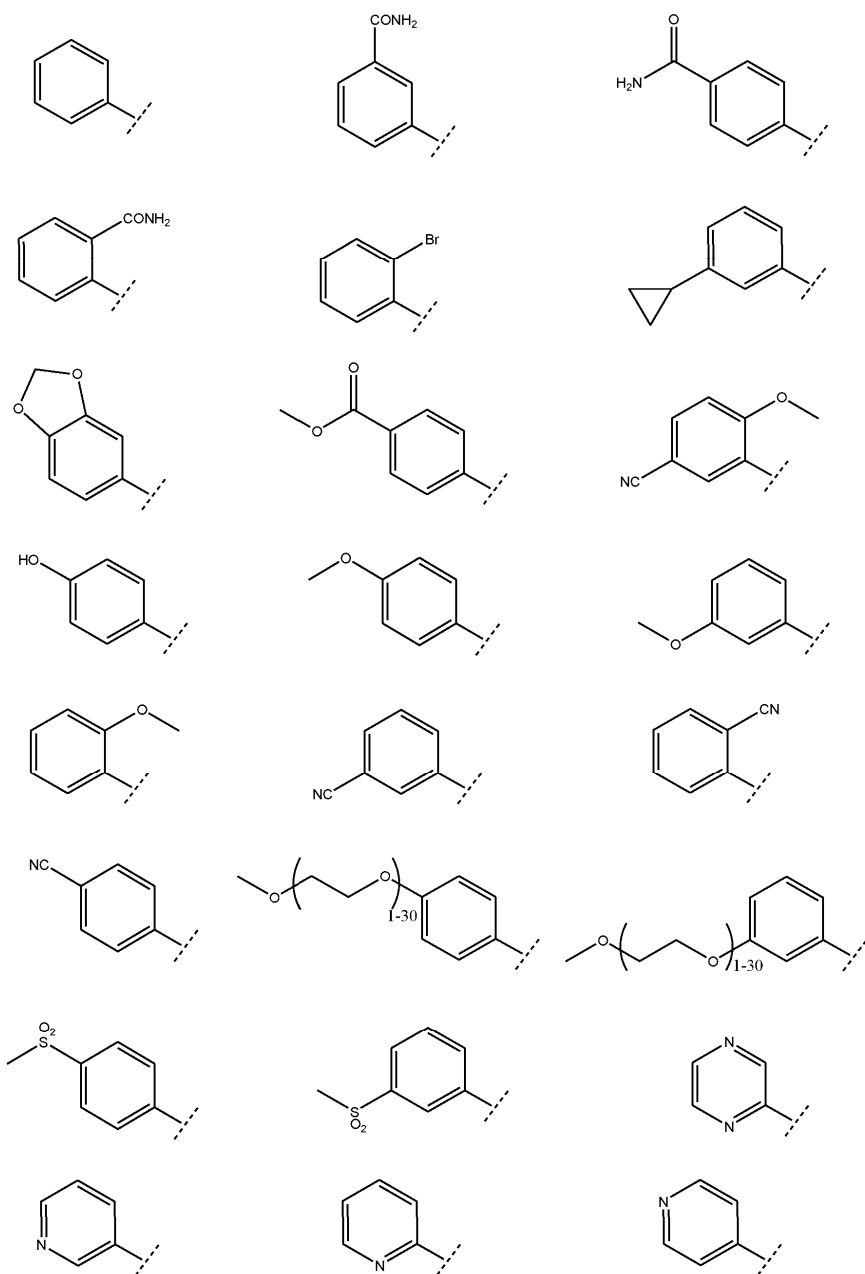
где в каждом случае R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов;

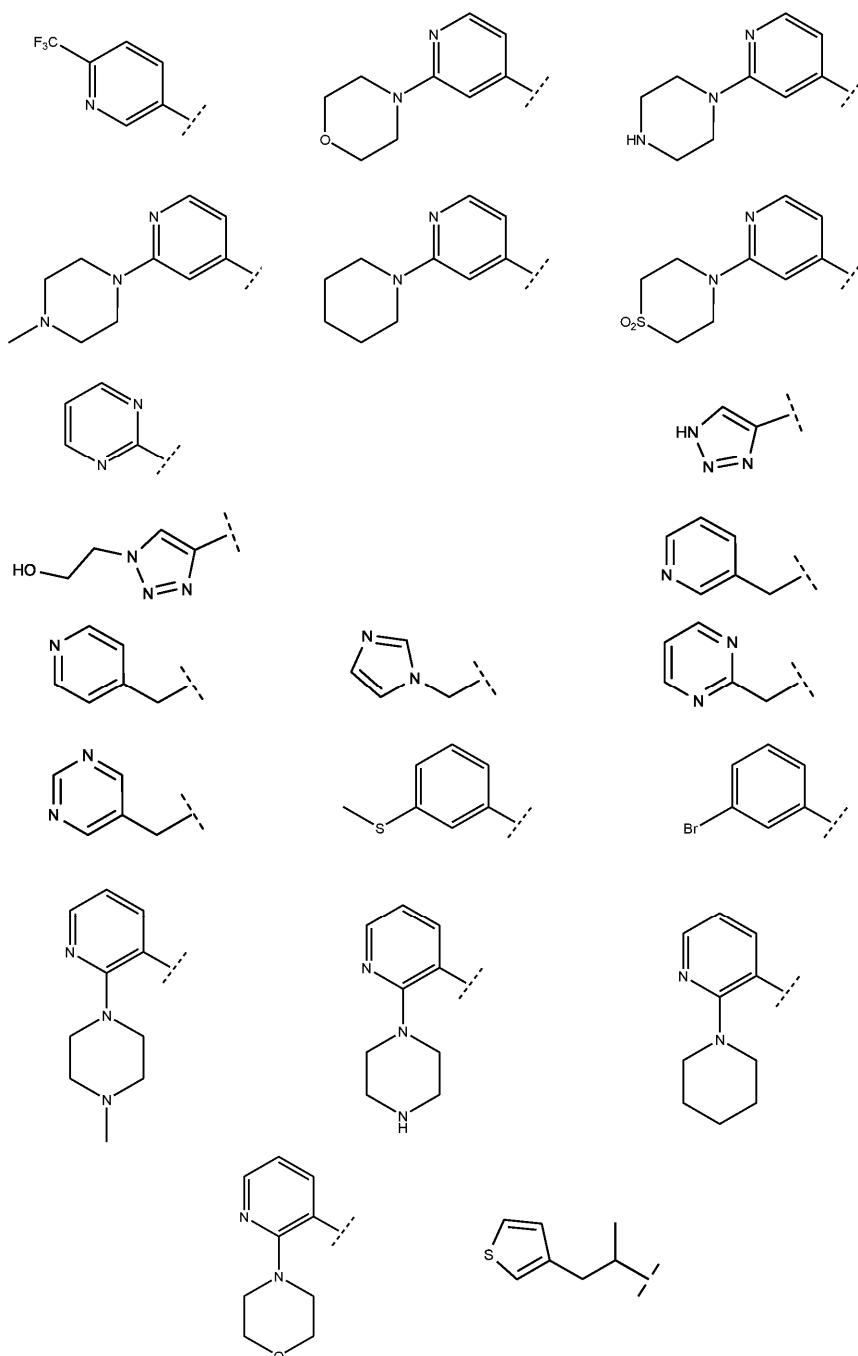
R^C означает -H, -OH, -F, -CN или -C₁-C₄-алкил;

R^D означает -H или -F,

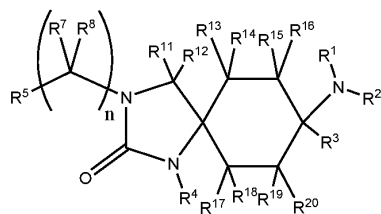
или его физиологически приемлемая соль.

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





21. Соединение общей формулы (I)



(I)

где n означает 1 или 2;

R^1 означает -H или $-CH_3$;

R^2 означает -H или $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный группой $-OH$, $-OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$ или $-CN$;

R^3 означает

$-C_1-C_4$ -алкил, необязательно монозамещенный группой $-OCH_3$;

-фенил, -тиенил или -пиридинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя,

тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -O-CH₂-O-CH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ и SO₂CH₃;

R⁴ означает

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -CO₂H, -C(=O)O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-C₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -C(=O)NH-C₁-C₄-алкил-CN, -C(=O)NH₃-C₁-C₄-алкил-CN, -C(=O)NH-циклопропил-CN, -C(=O)NCH₃-циклопропил-CN, -C(=O)NH-C₁-C₄-алкил-OH, -C(=O)NCH₃-C₁-C₄-алкил-OH, -C(=O)NH-C₁-C₄-алкил-OCH₃, C(=O)NCH₃-C₁-C₄-алкил-OCH₃, -C(=O)NRR', где R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и означают -(CH₂)₂₋₄;

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

3-6-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO₂H, -C(=O)O-C₁-C₄-алкила, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 3-6-членный гетероциклоалкил связан через -C₁-C₆-алкилен;

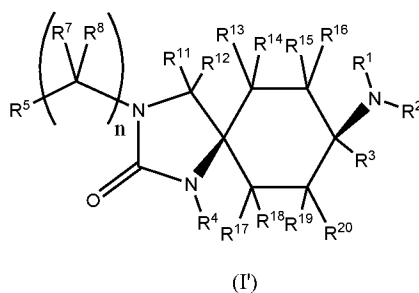
6-14-членный арил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO₂H, -C(=O)O-C₁-C₄-алкила, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 6-14-членный арил связан через -C₁-C₆-алкилен- или -S(=O)₂-;

5-14-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO₂H, -C(=O)O-C₁-C₄-алкила, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 5-14-членный гетероарил связан через -C₁-C₆-алкилен- или -S(=O)₂-;

R⁵ означает -фенил, -пиразинил, -пиридазинил, -пиридинил, -пиримидинил, -тиенил, -имидазолил, -триазолил или -1,3-бензодиоксолил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -CF₃, -C₁-C₄-алкил-OH, -C₁-C₄-алкил-C(=O)NH₂, -3-12-членного циклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного, предпочтительно -циклопропила, насыщенного, незамещенного, -3-12-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного, моно- или полизамещенного, -O-CH₂-O-, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -SC₁-C₄-алкила, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; и

R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ означают -H.

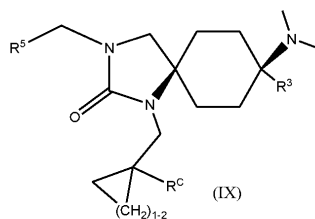
22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое имеет структуру общей формулы (I')



где R¹-R⁵, R⁷, R⁸, R¹¹-R²⁰ и n являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов,

или его физиологически приемлемая соль.

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



где R^C означает -H или -OH;

R³ означает -фенил или -3-фторфенил;

R⁵ означает

6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный,

или его физиологически приемлемая соль.

24. Соединение по п.23, где R⁵ выбран из -фенила, -пиридила, пиримидинила или -триазиолила, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного.

25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из группы, состоящей из
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-8-диметиламино-1-изопропил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-
 она;

цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-[метил-(2-метилпропил)амино]-8-фенил-
 1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-2-[[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-
 ил]метил]бензамида;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиразин-2-илметил)-1,3-диазаспиро[4.5]-
 декан-2-она;

цис-8-(аллилметиламино)-1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-4-[[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-
 ил]метил]бензамида;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-метилпропил)-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-бутил-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-диазаспиро[4.5]-
 декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[3-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]-
 этокси]этокси]этокси]-фенил]метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(4-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она гидрохлорида;

цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-1-(циклопентилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;

цис-8-диметиламино-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-

диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-(2-метокси-2-метилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-3-[[1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-
 ил]метил]бензонитрила;
 цис-1-(циклобутилметил)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-(метилпропиламино)-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-3-[(3-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]пропионитрила;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-метиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-диазаспиро[4.5]декан-
 2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(оксетан-3-илметил)-8-фенил-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-диазаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-(2-гидроксиэтил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-(2,2-диметилпропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метилбутил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-[3-(трифторметилокси)-пропил]-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-(2-циклобутилэтил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[[1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-
 8-ил]метиламино]ацетонитрила;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-[(2-метоксиэтил)метиламино]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]уксусной кислоты трет-бутилового эфира;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]уксусной кислоты; соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой;
 цис-1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]уксусной кислоты метилового эфира;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]ацетамида;
 цис-1-бензил-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-ил]-
 N-метилацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-ил]-
 N-пропилацетамида;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метоксипропил)-8-фенил-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-(2-метоксиэтил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]ацетонитрила;
 цис-8-диметиламино-1-гексил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидропиран-4-илметил)-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклогексилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро-

[4.5]декан-2-она;
 цис-N-(цианометил)-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамида;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-(3-метоксипропил)-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-
 она;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-ил]-
 N-(2-метоксизтил)ацетамида;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-ил]-
 N,N-диметилацетамида;
 цис-N-(1-цианоциклопропил)-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-1-ил]ацетамида;
 цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-ил]-
 N-метил-N-пропилацетамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-(3-метоксипропил)-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-(3-гидроксипропил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-(4-метоксибутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклогексил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-5-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]пентаннитрила;
 цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]пропионамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-[[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-
 ил]метил]циклобутан-1-карбонитрила;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклопентил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-[(2-бромфенил)метил]-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-ил]-
 N-метилпропионамида;
 цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-1-ил]-
 N-пропилпропионамида;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-фтор-циклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-(2-циклогексилэтил)-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-3-[[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-
 ил]метил]бензонитрила;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-метил-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-
 3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(2-тетрагидропиран-4-илэтил)-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-4-[[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-
 ил]метил]бензонитрила;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[[6-(трифторметил)-пиридин-3-ил]метил]-1,3-
 диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[4-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-
 этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-[[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-
 ил]метил]бензамида;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(4-гидроксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-метоксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]метил]бензонитрила;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(пиримидин-4-илметил)-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]-
 2,2-диметилпропионитрила;
 цис-2-[[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-
 ил]метил]бензойной кислоты метилового эфира;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1,3-
 diaзаспиро[4.5] декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиримидин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-3-[[1-[(5-циано-2-метоксифенил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-3-ил]метил]-4-метоксибензонитрила;
 цис-8-диметиламино-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-(3-метокси-3-метилбутил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-3-ил]метил]бензамида;
 цис-3-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-3-ил]метил]бензамида;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1,3-
 diaзаспиро[4.5] декан-2-она;
 цис-3-бензил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-бензил-8-диметиламино-1-этил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-[2-(метилсульфинил)этил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(2R)-2-гидроксипропил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(2S)-2-гидроксипропил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-амино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(2-фенилэтил)-1,3-дiazаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-3-[[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро-

[4.5]декан-3-ил]метил]-4-метоксибензонитрила;
 цис-8-диметиламино-1-этил-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-[4-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-
 ил]пропионовой кислоты;
 цис-3-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-
 ил]пропионовой кислоты трет-бутилового эфира;
 цис-2-[[1-(циклобутилметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-
 8-ил]метиламино]уксусной кислоты метилового эфира;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(3-метилбут-2-енил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро-
 [4.5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфанилфенил)метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-[(3-бромфенил)метил]-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-2-она;
 цис-2-((8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-3-ил)метил)бензонитрила;
 цис-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-
 она;
 цис-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-
 она;
 цис-3-((8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-3-ил)метил)бензонитрила;
 цис-3-((8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-4-метоксибензо-
 нитрила;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[4-[(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил]-1H-
 [1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида;
 цис-8-метиламино-8-фенил-3-(1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1-(п-толилсульфонил)-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[4-[(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-
 ил]ацетамида;
 цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-
 карбоновой кислоты бензилового эфира;
 цис-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-метиламино-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-2-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-2-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-
 ил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;
 цис-2-[4-[[1-(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-
 diaзаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида;
 цис-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-
 метиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-3-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-4-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;
 цис-2-[4-[[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-
 ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-
 фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[4-[[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]-
 декан-3-ил]метил]-1H-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида;
 цис-1-(циклобутилметил)-3-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]метил]-8-метиламино-8-

фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-2-[4-[[1-(циклобутилметил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]метил]-1Н-[1,2,3]триазол-1-ил]ацетамида;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-3-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[2-(1Н-имидазол-1-ил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиридин-4-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиримидин-2-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(2-пиримидин-5-илэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-этил-3-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-(1-метил-1-фенилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-фенилциклопропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1,3-бис[(2-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(3-метилсульфонилфенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-(1-метил-1-фенилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-[(3-циклопропилфенил)метил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-3-(1,3-бензодиоксол-4-илметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(1-фенилциклопропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-4-[[8-диметиламино-3-[(2-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]метил]бензонитрила;
 цис-8-диметиламино-3-[(2-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-2-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридин-4-ил]метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-[(2-пиперидин-1-ил-пиридин-4-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-3-[(2-морфолин-4-ил-пиридин-4-ил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-[(2-пиперазин-1-ил-пиридин-4-ил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 и их физиологически приемлемых солей.

26. Применение соединения по любому из предшествующих пунктов для лечения боли.

27. Лекарственное средство, обладающее активностью опиоидных рецепторов, содержащее соединение по любому из пп.1-25.

