

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037649**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.27

(21) Номер заявки
201891610

(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-(КАРБОКСИЭТИЛ)-8-АМИНО-2-ОКСО-1,3-ДИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНА**

(31) **16151011.0**

(32) **2016.01.13**

(33) **EP**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/EP2017/025004**

(87) **WO 2017/121646 2017.07.20**

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

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

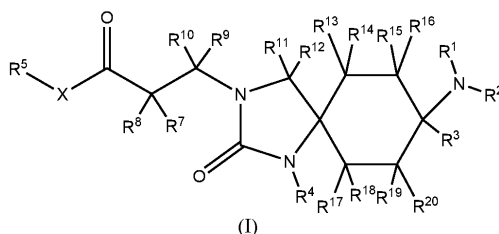
(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(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-(карбоксиэтил)-8-амино-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декана общей формулы (I)



их получению и применению в медицине, в частности для лечения боли.

037649 B1

037649

B1

Изобретение относится к производным 3-(карбоксиэтил)-8-амино-2-оксо-1,3-дизаспиро[4.5]декана, их приготовлению и применению в медицине, в частности при различных неврологических расстройствах, включая, но не ограничиваясь этим, боль, нейродегенеративные расстройства, нейровоспалительные расстройства, нейропсихиатрические расстройства, злоупотребление наркотиками/наркотическую зависимость.

Опиоидные рецепторы относятся к группе сопряженных с белком Gi/o рецепторов, которые широко распространены в организме человека. На данный момент опиоидные рецепторы разделены на четыре основных класса, т.е. три классических опиоидных рецептора - μ -опиоидный (MOR) рецептор, κ -опиоидный (KOR) рецептор и δ -опиоидный (DOR) рецептор, а также подобный опиоидным рецепторам рецептор (ORL-1), который был обнаружен относительно недавно на основании его высокой степени гомологии с указанными классическими опиоидными рецепторами. После определения эндогенного лиганда рецептора ORL-1, известного как ноцицептин/орфанин FQ, высокоосновный пептид из 17 аминокислот, выделенный из тканевых экстрактов в 1995 г., рецептор ORL-1 был переименован в "ноцицептиновый опиоидный пептидный рецептор" и сокращен до "NOP-рецептора".

Классические опиоидные рецепторы (MOR, KOR и DOR), а также рецептор NOP, широко распространены/экспрессируются в организме человека, в том числе в головном мозге, спинном мозге, на периферических сенсорных нейронах и в кишечном тракте, причем профиль распределения отличается для разных классов рецепторов.

Ноцицептин действует на молекулярном и клеточном уровне, во многом сходным с опиоидами способом. Однако его фармакологическое действие иногда отличается и даже бывает противоположным действию опиоидов. Активация NOP-рецептора выражается в комплексной фармакологии болевой модуляции, что в зависимости от пути введения, болевой модели и вида приводит к проноцицептивной или антиноцицептивной активности. Кроме того, в условиях хронической боли повышена регуляция системы NOP-рецепторов. Было обнаружено, что системное введение селективных агонистов NOP-рецепторов вызывает сильную и эффективную анальгезию в модели острой и воспалительной боли у отличных от человека приматов с отсутствием побочных явлений. Было продемонстрировано, что активация NOP-рецепторов не имеет усиливающего эффекта, но ингибирует опосредованное опиоидами подкрепление у грызунов и отличных от человека приматов (Review: Schroeder et al., Br. J. Pharmacol. 2014; 171 (16): 3777-3800, и приведенные в этом документе ссылки).

Помимо вовлеченности NOP-рецепторов в ноцицепцию, результаты доклинических экспериментов дают основание предположить, что агонисты NOP-рецепторов могут быть полезны, помимо прочего, в 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 DOR-рецепторы также участвуют в модуляции не только боли, но и нейропсихиатрических расстройств (Mabrouk et al., 2014; Pradhan et al., 2011).

Сильные опиоиды, действующие на участке MOR-рецепторов, широко используют для лечения умеренно-тяжелой острой и хронической боли. Однако терапевтическое окно сильных опиоидов ограничено тяжелыми побочными явлениями, такими как тошнота и рвота, запор, головокружение, сонливость, угнетение дыхания, физическая зависимость и злоупотребление. Кроме того, известно, что агонисты MOR-рецепторов демонстрируют только сниженную эффективность в условиях хронической и нейропатической боли.

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

Таким образом, чтобы избежать ЦНС-опосредованных неблагоприятных явлений, был предложен один подход, состоящий в обеспечении периферически ограниченных лигандов опиоидных рецепторов, которые не могут легко пересекать гематоэнцефалический барьер, и, следовательно, мало распространяются в центральную нервную систему (см., например, WO 2015/192039). Такие периферически действующие соединения могут комбинировать эффективную анальгезию с ограниченными побочными явлениями.

Другой подход состоял в обеспечении соединений, которые взаимодействуют как с NOP-рецепторами, так и с MOR-рецепторами. Такие соединения были описаны, например, в WO 2004/043967, WO 2012/013343 и WO 2009/118168.

Дополнительный подход состоял в обеспечении мультиопиоидных рецепторных анальгетиков, которые модулируют более одного подтипа опиоидных рецепторов, для обеспечения дополнительной или синергической анальгезии и/или сниженных побочных явлений, таких как потенциал или допустимость злоупотребления.

С другой стороны было бы желательно обеспечить анальгетики, которые избирательно действуют на систему NOP-рецепторов, но менее выражено на систему классических опиоидных рецепторов, в особенности на систему MOR-рецепторов, в связи с чем было бы желательно проводить различие между

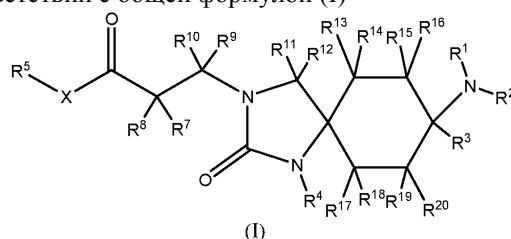
центральной нервной активностью и периферической нервной активностью. С другой стороны, было бы желательно обеспечить анальгетики, которые действуют на систему NOP-рецепторов и также в соразмерной степени на систему MOR-рецепторов, в связи с чем было бы желательно проводить различие между центральной нервной активностью и периферической нервной активностью.

Существует потребность в лекарственных средствах, которые являются эффективными при лечении боли и которые имеют преимущества по сравнению с соединениями предыдущего уровня техники. Там, где это возможно, такие лекарственные средства должны содержать такую маленькую дозу активного ингредиента, чтобы можно было гарантировать удовлетворительную терапию боли без возникновения непереносимых вызванных лечением неблагоприятных явлений.

Целью данного изобретения является обеспечение фармакологически активных соединений, предпочтительно анальгетиков, которые имеют преимущества по сравнению с предыдущим уровнем техники.

Эта цель была достигнута посредством раскрытого в патентной формуле изобретения предмета.

Первый аспект изобретения относится к производным 3-(карбоксиэтил)-8-амино-2-оксо-1,3-дизаспиро[4.5]декана в соответствии с общей формулой (I)



где R¹ обозначает -H или -CH₃;

R² обозначает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный;

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

R⁴ обозначает

-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;

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, причем указанный 3-6-членный циклоалкил присоединен посредством -C₁-C₆-алкилена; или 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, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, причем указанный 3-6-членный гетероциклоалкил присоединен посредством -C₁-C₆-алкилена;

X обозначает -O- или -NR⁶;

R⁵ обозначает

-H;

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

-циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH; причем указанный -циклобутил присоединен посредством -CH₂-;

-гетероциклобутил, незамещенный; или

-оксазол, -пиридирил, -пиридазинил, -пирозинил 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, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -CN и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; причем указанный -оксазол, -пиридирил, -пиридазинил, -пирозинил или -пиримидинил необязательно присоединен посредством -CH₂-; в случае если X обозначает NR⁶, R⁶ обозначает -H или -CH₃;

или в случае если X обозначает NR⁶, R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую группу, пирролидиновую группу, морфолиновую группу, тиоморфолиновую группу, группу тиоморфолина диоксида или пиперазиновую группу, в каждом случае незамещенную или замещенную одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из =O, -OH и -C(=O)NH₂; причем указанная пиперидиновая группа, пирролидиновая группа, морфолиновая группа, тиоморфолиновая группа, группа тиоморфолина диоксида или пипе-

разиновая группа необязательно конденсирована с имидазольной группой, незамещенной;

R^7 и R^8 независимо друг от друга обозначают -H или $-CH_3$; или R^7 и R^8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, гетероциклобутила и гетероциклогексила, в каждом случае незамещенного; и R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают -H; и где "3-6-членный гетероциклоалкил", "гетероциклобутил" и "гетероциклогексил" в зависимости от размера кольца 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 до $(S(=O))$ или $(S(=O)_2)$, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода;

или их физиологически приемлемой соли.

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

Если группа присоединена посредством асимметричной группы, такой как $-C(=O)O-$ или $-C(=O)O-CH_2-$, указанная асимметричная группа может быть расположена в любом направлении. Например, если R^4 присоединен к коровой структуре посредством $-C(=O)O-$, расположение может представлять собой $R^4-C(=O)O-$ кор или кор- $C(=O)O-R^4$.

В предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^1 обозначает -H; а R^2 обозначает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный. Предпочтительно R^1 обозначает -H, а R^2 обозначает $-CH_3$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^1 обозначает $-CH_3$; а R^2 обозначает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный. Предпочтительно R^1 обозначает $-CH_3$, а R^2 обозначает $-CH_3$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^3 обозначает -фенил, незамещенный, моно- или двухзамещенный -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, или $-OCF_3$, предпочтительно -F.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^3 обозначает -тиенил, или -пиридинил, - в каждом случае незамещенный или монозамещенный -F, -Cl или $-CH_3$.

В предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^4 обозначает -H.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^4 обозначает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CF_3$, -OH, $-O-C_1-C_4$ -алкила. Более предпочтительно R^4 обозначает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный $-O-C_1-C_4$ -алкилом.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^4 обозначает 3-6-членную циклоалкильную группу, незамещенную или замещенную одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и $-O-C_1-C_4$ -алкила; причем указанная 3-6-членная циклоалкильная группа присоединена посредством $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

В предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^4 обозначает -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, и $-O-C_1-C_4$ -алкила; причем указанный -оксетанил, тетрагидрофуранил или -тетрагидропиранил присоединен посредством $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

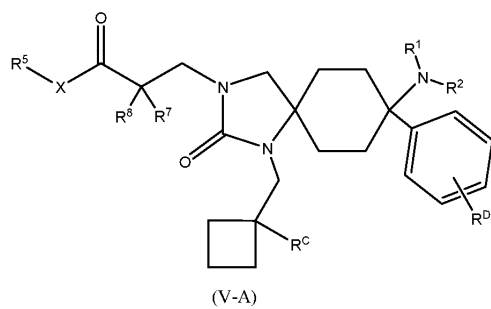
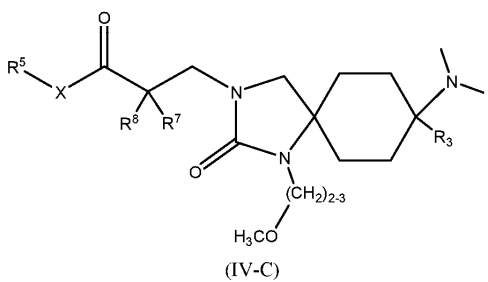
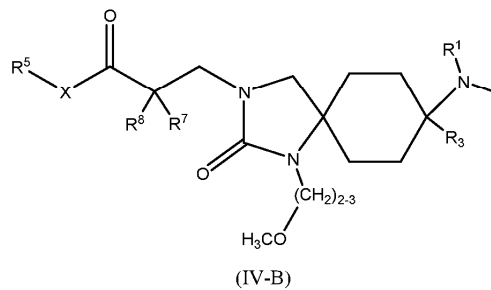
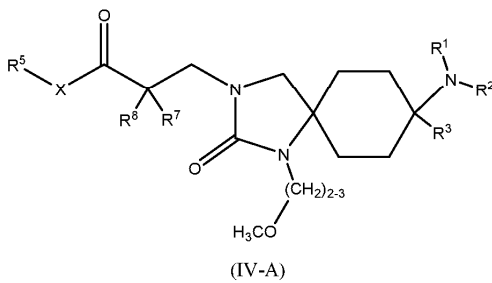
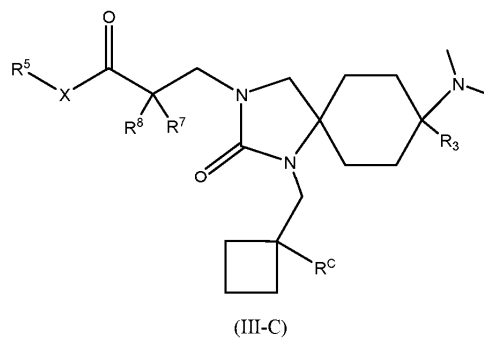
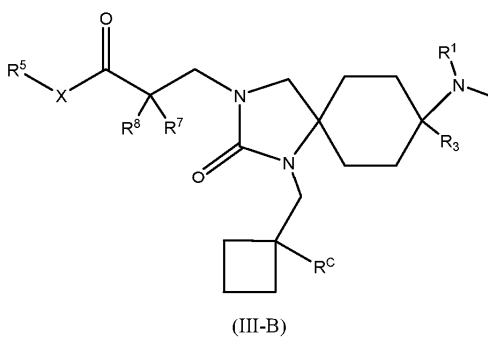
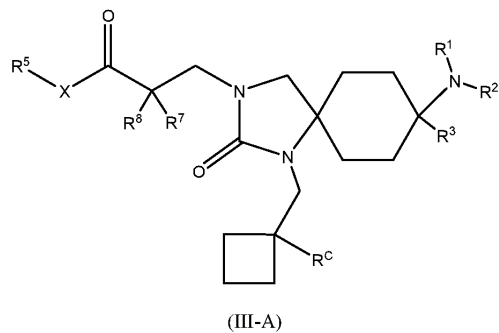
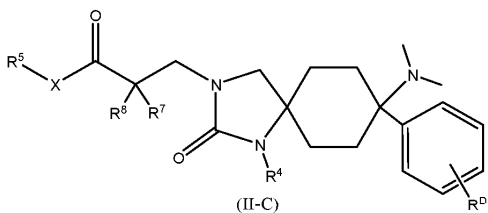
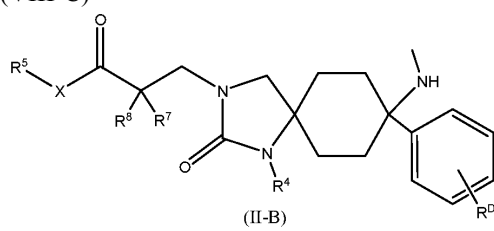
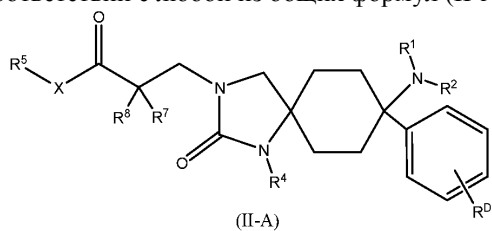
В предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^5 обозначает -H.

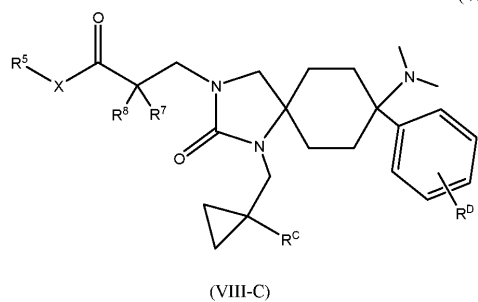
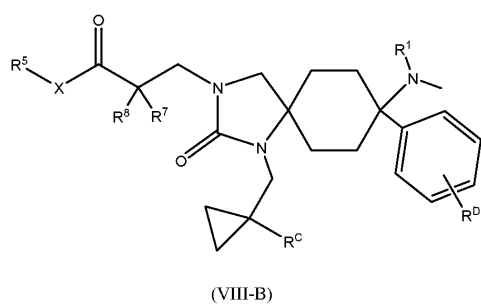
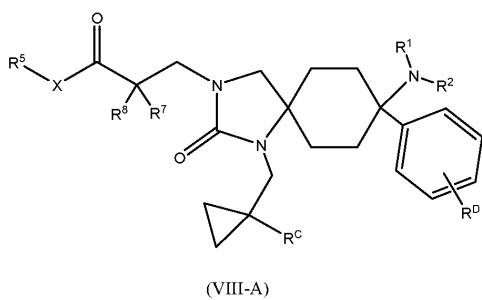
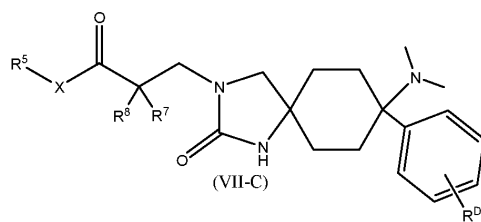
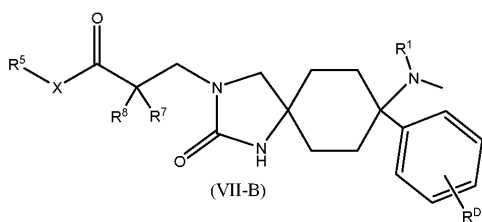
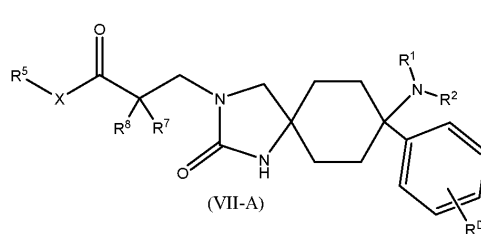
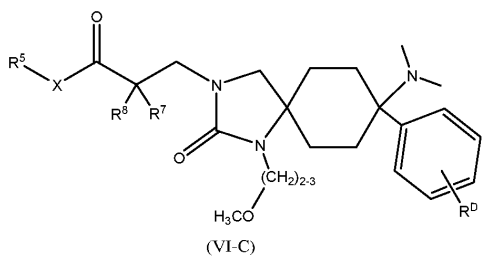
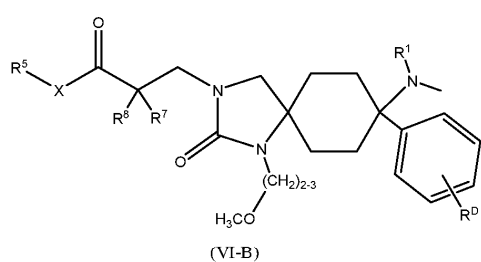
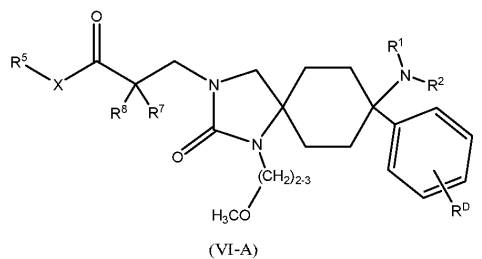
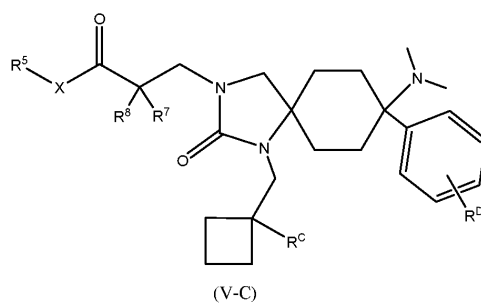
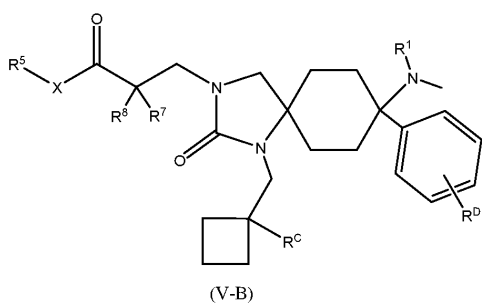
В другом предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением R^5 обозначает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-O-C_2-C_4$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-алкила})_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкила и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила.

В предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением X обозначает NR^6 , а R^6 обозначает -H.

В предпочтительных вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением имеет струк-

туру в соответствии с любой из общих формул (II-A)-(VIII-C)





где в каждом случае

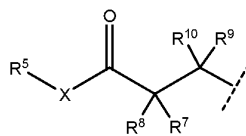
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ и X определены, как указано выше,

R^C обозначает $-H$, $-OH$, $-F$, $-CN$ или $-C_1-C_4$ -алкил; предпочтительно $-H$ или $-OH$;

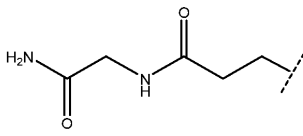
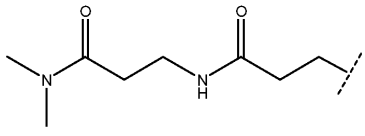
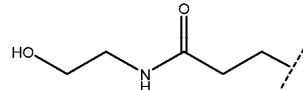
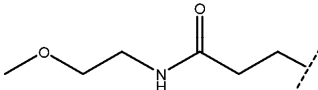
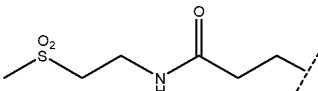
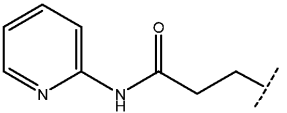
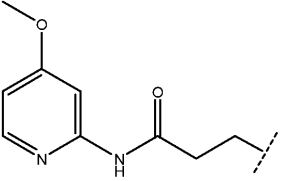
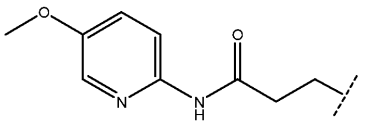
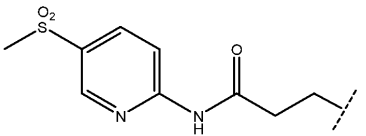
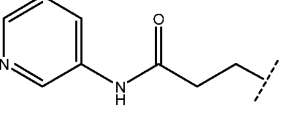
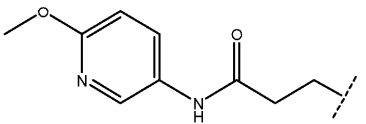
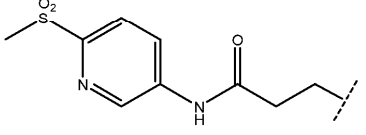
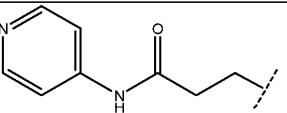
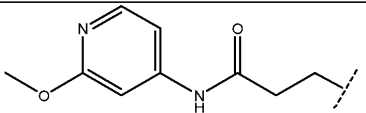
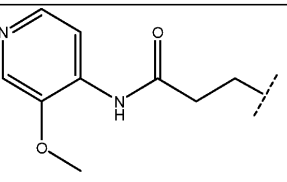
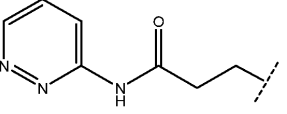
R^D обозначает $-H$ или $-F$;

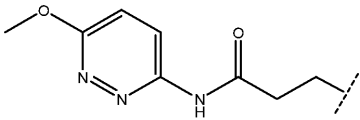
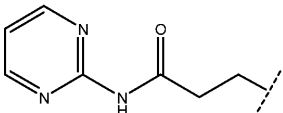
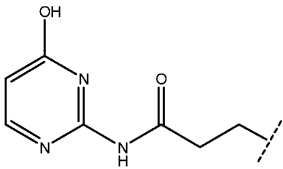
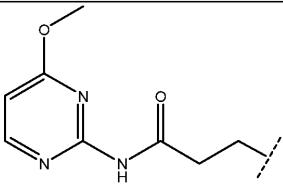
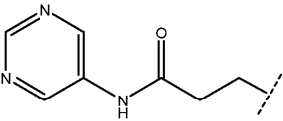
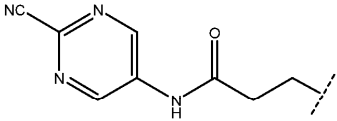
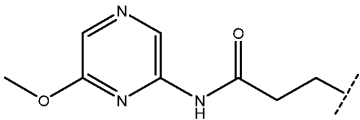
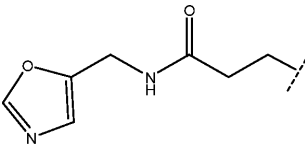
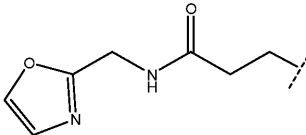
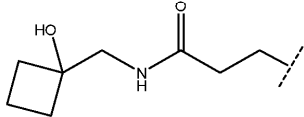
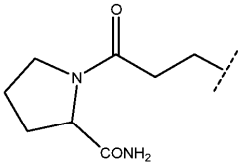
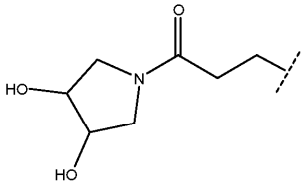
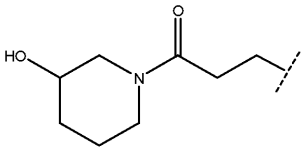
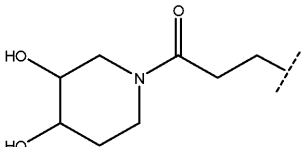
или их физиологически приемлемой соли.

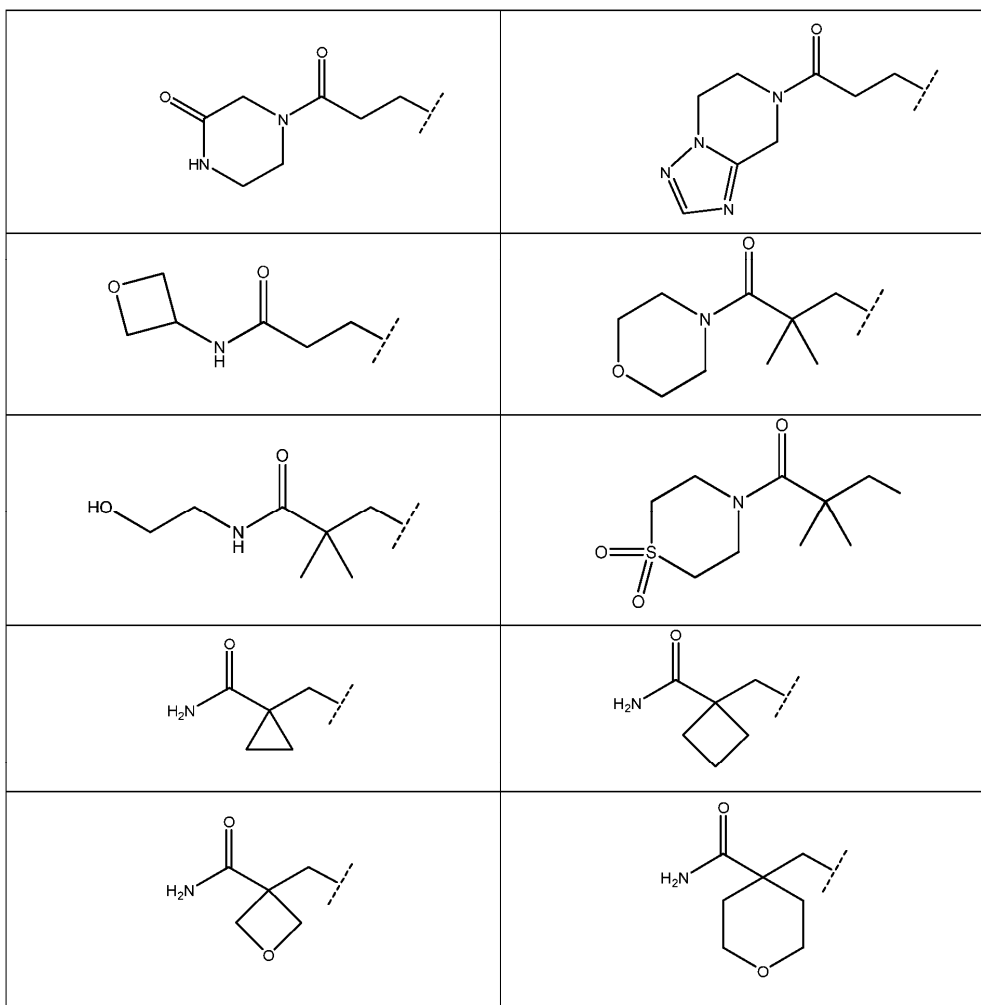
Предпочтительно подструктура соединений в соответствии с общей формулой (I), представленная $-C(=O)-X-R^5$ (R^5, X, R^7, R^8, R^9 и R^{10}), т.е.



или соответствующая подструктура любой из вышеприведенных формул (II-A)-(VIII-C) предпочтительно имеет значение, выбранное из группы, состоящей из

 <chem>NC(=O)CCNC(=O)CCC</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)CCNC(=O)CCC</chem>
 <chem>OCCCN(C=O)CCC</chem>	 <chem>COCCCN(C=O)CCC</chem>
 <chem>CS(=O)(=O)CCCN(C=O)CCC</chem>	 <chem>c1ccncc1CCCN(C=O)CCC</chem>
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCCN(C=O)CCC</chem>	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCCN(C=O)CCC</chem>
 <chem>CS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)CCCN(C=O)CCC</chem>	 <chem>c1ccncc1CCCN(C=O)CCC</chem>
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCCN(C=O)CCC</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)CCCN(C=O)CCC</chem>
 <chem>c1ccncc1CCCN(C=O)CCC</chem>	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCCN(C=O)CCC</chem>
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCCN(C=O)CCC</chem>	 <chem>c1ccncc1CCCN(C=O)CCC</chem>

 <chem>COC1=CC=NC(=C1)NC(=O)CCCC</chem>	 <chem>C1=CC=NC(=C1)NC(=O)CCCC</chem>
 <chem>Oc1ccnc(c1)NC(=O)CCCC</chem>	 <chem>COC1=CC=NC(=C1)NC(=O)CCCC</chem>
 <chem>C1=CC=NC(=C1)NC(=O)CCCC</chem>	 <chem>N#Cc1ccnc(c1)NC(=O)CCCC</chem>
 <chem>COC1=CC=NC(=C1)NC(=O)CCCC</chem>	 <chem>C1=CC=C(N1)CNC(=O)CCCC</chem>
 <chem>C1=CC=C(N1)CNC(=O)CCCC</chem>	 <chem>OC1(CCCC1)CNC(=O)CCCC</chem>
 <chem>NC(=O)C1CCCN1C(=O)CCCC</chem>	 <chem>OCC1(O)CCN(C1)C(=O)CCCC</chem>
 <chem>OC1CCN(C1)C(=O)CCCC</chem>	 <chem>OC1CC(O)CCN(C1)C(=O)CCCC</chem>



В исключительно предпочтительных вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением

R^1 обозначает -H или $-CH_3$; и/или

R^2 обозначает $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный; предпочтительно R^2 обозначает $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; более предпочтительно R^1 и R^2 оба обозначают $-CH_3$; и/или

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

R^4 обозначает -H;

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

3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и $-O-C_1-C_4$ -алкила, причем указанный 3-6-членный циклоалкил присоединен посредством $-C_1-C_6$ -алкилена; предпочтительно R^4 обозначает 3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и $-O-C_1-C_4$ -алкила, причем указанный 3-6-членный циклоалкил присоединен посредством $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$; более предпочтительно R^4 обозначает -циклопропил или -циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH, причем указанный -циклопропил или -циклобутил присоединен посредством $-CH_2-$; или

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, -OH и $-O-C_1-C_4$ -алкила, причем указанный 3-6-членный гетероциклоалкил присоединен посредством $-C_1-C_6$ -алкилена; и/или

X обозначает -O- или -NR⁶-; и/или

R⁵ обозначает -H;

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

-циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH; причем указанный -циклобутил присоединен посредством -CH₂-;

-гетероциклобутил, незамещенный; или

-оксазолил, -пиридинил, -пиридазинил 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, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -CN и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; причем указанный -оксазолил, -пиридинил, -пиридазинил или -пиримидинил необязательно присоединен посредством -CH₂-; предпочтительно пиридинил или пиридазинил, в каждом случае незамещенный; и/или

в случае, если X обозначает NR⁶, R⁶ обозначает -H или -CH₃; предпочтительно -H;

или в случае, если X обозначает NR⁶, R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую группу, пирролидиновую группу, морфолиновую группу, тиоморфолиновую группу, группу тиоморфолина диоксида или пиперазиновую группу, в каждом случае незамещенную или замещенную одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из =O, -OH и -C(=O)NH₂; причем указанная пиперидиновая группа, пирролидиновая группа, морфолиновая группа, тиоморфолиновая группа, группа тиоморфолина диоксида или пиперазиновая группа необязательно конденсирована с имидазольной группой, незамещенной; и/или

R⁷ и R⁸ независимо друг от друга обозначают -H или -CH₃; или

R⁷ и R⁸ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, гетероциклобутила и гетероциклогексила, в каждом случае незамещенного; и/или

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

В исключительно предпочтительных вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением

R¹ обозначает -H или -CH₃; и/или

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

R³ обозначает -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 обозначает -фенил, -тиенил или -пиридинил, в каждом случае незамещенный или замещенный -F; более предпочтительно R³ обозначает фенил, незамещенный; и/или

R⁴ обозначает -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; 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, причем указанный 3-6-членный циклоалкил присоединен посредством -C₁-C₆-алкилена; предпочтительно R⁴ обозначает

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, причем указанный 3-6-членный циклоалкил присоединен посредством -CH₂- или -CH₂CH₂-; более предпочтительно R⁴ обозначает -циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH, причем указанный -циклобутил присоединен посредством -CH₂-; и/или

X обозначает -O- или -NR⁶-; и/или

R⁵ обозначает -H;

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

-циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH; причем указанный -циклобутил присоединен посредством -CH₂-;

-гетероциклобутил, незамещенный; или

-оксазолил, -пиридинил, -пиридазинил 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, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -CN и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; причем указанный -оксазолил, -пиридинил, -пиридазинил или -пиримидинил необязательно присоединен посредством -CH₂-; предпочтительно пиридинил или пиридазинил, в каждом случае незамещенный; и/или

в случае, если X обозначает NR⁶, R⁶ обозначает -H или -CH₃, предпочтительно R⁶ обозначает -H; и/или

или в случае, если X обозначает NR⁶, R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую группу, пирролидиновую группу, морфолиновую группу, тиоморфолиновую группу, группу тиоморфолина диоксида или пиперазиновую группу, в каждом случае незамещенную или замещенную одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из =O, -OH и -C(=O)NH₂; причем указанная пиперидиновая группа, пирролидиновая группа, морфолиновая группа, тиоморфолиновая группа, группа тиоморфолина диоксида или пиперазиновая группа необязательно конденсирована с имидазольной группой, незамещенной; и/или

R⁷ и R⁸ независимо друг от друга обозначают -H или -CH₃; и/или

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

Предпочтительно соединение в соответствии с изобретением выбрано из группы, состоящей из

SC_5001	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-пиридазин-3-ил-пропионамида
SC_5002	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-пропионамида
SC_5003	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метокси-пиридин-4-ил)-пропионамида
SC_5004	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метокси-пиридин-3-ил)-пропионамида
SC_5005	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(3-метокси-пиридин-4-ил)-пропионамида
SC_5006	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метокси-пиридазин-3-ил)-пропионамида
SC_5007	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метилсульфонил-пиридин-2-ил)-пропионамида
SC_5008	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метокси-пиридин-2-ил)-пропионамида
SC_5009	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфонил-пиридин-3-ил)-пропионамида
SC_5010	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метокси-пиразин-2-ил)-пропионамида
SC_5011	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метокси-пиридин-2-ил)-пропионамида
SC_5012	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(оксазол-5-ил-метил)-пропионамида
SC_5013	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил]-N-(оксазол-2-ил-метил)-пропионамида
SC_5014	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-3-[3-[3,4-дигидрокси-пиперидин-1-ил]-3-оксо-пропил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4.5]декан-2-она

SC_5015	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-3-[3-[3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-оксо-пропил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_5016	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-3-[3-[(3S,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-оксо-пропил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_5017	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[3-(3-гидрокси-пиперидин-1-ил)-3-оксо-пропил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_5018	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-пропионамида
SC_5019	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[3-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-7-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_5020	ЦИС-3-[3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропаноиламино]-N,N-диметил-пропионамида
SC_5022	ЦИС-N-(2-циано-пиримидин-5-ил)-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионамида
SC_5023	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-2-ил-пропионамида
SC_5024	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-гидрокси-пиримидин-2-ил)-пропионамида
SC_5025	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метокси-пиримидин-2-ил)-пропионамида
SC_5026	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5027	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-пропионамида
SC_5028	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионамида
SC_5029	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамида
SC_5030	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридазин-3-ил-пропионамида
SC_5031	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-пропионамида
SC_5032	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамида
SC_5033	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-5-ил-пропионамида
SC_5034	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5035	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5036	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-3-ил-пропионамида
SC_5037	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-

	фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-ил-пропионамида
SC_5038	ЦИС-2-[3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропаноиламино]-2-метил-пропионамида
SC_5039	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонил-этил)-пропионамида
SC_5040	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-пропионамида
SC_5041	ЦИС-8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-3-[3-оксо-3-(3-оксо-пиперазин-1-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он
SC_5042	ЦИС-(2R)-1-[3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропаноил]-пирролидин-2-карбоксикислотного амида
SC_5043	ЦИС-N-(карбамоил-метил)-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионамида
SC_5044	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-2-ил-пропионамида
SC_5045	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-(этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5046	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5047	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионамида
SC_5048	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-[метил-(2-метил-пропил)-амино]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамида
SC_5049	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамида
SC_5051	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-5-ил-пропионамида
SC_5052	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамида
SC_5053	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метокси-этил)-пропионамида
SC_5054	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-пропионамида
SC_5055	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)-пропионамида
SC_5056	ЦИС-N-(карбамоил-метил)-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5057	ЦИС-N-(карбамоил-метил)-3-[1-(циклобутил-метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5058	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5059	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)-пропионамида
SC_5060	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5064	ЦИС-3-[8-(этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамида
SC_5066	ЦИС-3-[8-(этил-метил-амино)-1-метил-2-оксо-8-фенил-1,3-

	дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамида
SC_5067	ЦИС-2,2-диметил-3-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-пропионамида
SC_5069	ЦИС-3-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2- диметил-пропионамида
SC_5070	ЦИС-3-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)- 2,2-диметил-пропионамида
SC_5071	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамида
SC_5072	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(оксетан-3-ил-метил)-2-оксо-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамида
SC_5073	ЦИС-3-[1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамида
SC_5074	ЦИС-3-[8-(этил-метил-амино)-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8- фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамида
SC_5076	ЦИС-8-диметиламино-3-(2,2-диметил-3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-1- [(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_5077	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8- фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N-(2-гидрокси-этил)-2,2-диметил- пропионамида
SC_5078	ЦИС-3-[1-[(1-циано-циклобутил)-метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил- 1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамида
SC_5079	ЦИС-8-диметиламино-3-[3-(1,1-диоксо-[1,4]тиазинан-4-ил)-2,2-диметил-3- оксо-пропил]-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-2-она
SC_5081	ТРАНС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8- фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамид
SC_5082	ТРАНС-3-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)- 2,2-диметил-пропионамида
SC_5083	ЦИС-3-[1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо- 1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N,N-диметил-пропионамида
SC_5084	ЦИС-3-[1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо- 1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамида
SC_5085	ЦИС-1-((1-(циклопропил-метил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)циклопропанкарбоксамида
SC_5086	ЦИС-3-((1-(циклопропил-метил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)оксетан-3-карбоксамида
SC_5087	ЦИС-3-(1-(циклопропил-метил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропанамида
SC_5088	ЦИС-3-(1-(циклопропил-метил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3- diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-пропанамида
SC_5089	ЦИС-3-(8-(диметиламино)-1-((1-фторциклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил- 1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропанамида

и их физиологически приемлемой соли.

В соответствии с изобретением, если четко 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, изо-пропил, втор-бутил и трет-бутил. Примеры линейного ненасыщенного алкила включают, но не ограничиваются этим, винил, пропенил, аллил и пропаргил.

В соответствии с изобретением, если четко 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 изобретением, если четко не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен", "-C₁-C₄-алкилен" и любые другие алкиленовые остатки могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Примеры насыщенного алкилена включают, но не ограничиваются этим, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂CH(CH₃)-, C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂- и -C(CH₃)₂CH₂CH₂-. Примеры ненасыщенного алкилена включают, но не ограничиваются этим, -CH=CH-, -C≡C-, -C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH-CH=CH- и -CH=CH-C≡C-.

В соответствии с изобретением, если четко не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен", "-C₁-C₄-алкилен" и любые другие алкиленовые остатки могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Примеры

замещенного $-C_1-C_6$ -алкилена- включают, но не ограничиваются этим, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CHOH-$ и $-C(=O)-$.

В соответствии с изобретением группы могут быть присоединены посредством $-C_1-C_6$ -алкилена-, т.е. группы могут быть не напрямую связаны с коровой структурой соединения в соответствии с общей формулой (I), но могут быть присоединены к коровой структуре соединения в соответствии с общей формулой (I) или ее периферической частью посредством линкера $-C_1-C_6$ -алкилен-.

В соответствии с изобретением "3-12-членная циклоалкильная группа" обозначает неароматическую, моноциклическую, бициклическую или трициклическую группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода, но не имеющую гетероатомов в кольце. Примеры предпочтительных насыщенных 3-12-членных циклоалкильных групп в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются этим, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклопептан, циклооктан, гидриндан и декалин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных циклоалкильных групп в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются этим, циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклопентадиен, циклогексен, 1,3-циклогексадиен и 1,4-циклогексадиен. 3-12-членная циклоалкильная группа, которая связана с соединением в соответствии с изобретением в его периферии, может необязательно быть конденсированной с 3-12-членной гетероциклоалкильной группой, насыщенной или ненасыщенной, незамещенной, моно- или полизамещенной; и/или с 6-14-членной арильной группой, незамещенной, моно- или полизамещенной; и/или с 5-14-членной гетероарильной группой, незамещенной, моно- или полизамещенной. В таких случаях кольцевые атомы конденсированных групп не включены в 3-12-членную циклоалкильную группу. Примеры 3-12-членных циклоалкильных групп, конденсированных с 3-12-членными гетероциклоалкильными группами, включают, но не ограничиваются этим, октагидро-1H-индол, декагидрохиолин, декагидроизохиолин, октагидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин и декагидрохиноксалин, которые в каждом случае присоединены посредством 3-12-членной циклоалкильной группы. Примеры 3-12-членных циклоалкильных групп, конденсированных с 6-14-членными арильными группами, включают, но не ограничиваются этим, 2,3-дигидро-1H-инден и тетралин, которые в каждом случае присоединены посредством 3-12-членной циклоалкильной группы. Примеры 3-12-членных циклоалкильных групп, конденсированных с 5-14-членными гетероарильными группами, включают, но не ограничиваются этим, 5,6,7,8-тетрагидрохиолин и 5,6,7,8-тетрагидрохиназолин, которые в каждом случае присоединены посредством 3-12-членной циклоалкильной группы.

В соответствии с изобретением 3-12-членная циклоалкильная группа может необязательно быть присоединена посредством $-C_1-C_6$ -алкилена-, т.е. 3-12-членная циклоалкильная группа может быть не напрямую связана с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть присоединена к нему посредством линкера $-C_1-C_6$ -алкилен-. Примеры включают, но не ограничиваются этим, $-CH_2$ -циклопропил, $-CH_2$ -циклобутил, $-CH_2$ -циклопентил, $-CH_2$ -циклогексил, $-CH_2CH_2$ -циклопропил, CH_2CH_2 -циклобутил, $-CH_2CH_2$ -циклопентил и $-CH_2CH_2$ -циклогексил.

В соответствии с изобретением, если четко не указано иное, 3-12-членная циклоалкильная группа может быть незамещенной, моно- или полизамещенной. Примеры замещенных 3-12-членных циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, $-CH_2$ -1-гидроксициклобутил.

В соответствии с изобретением "3-12-членная гетероциклоалкильная группа" обозначает неароматическую, моноциклическую, бициклическую или трициклическую группу, содержащую от 3 до 12 кольцевых атомов, причем каждый цикл содержит независимо друг от друга 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом сера может быть окислена до $(S(=O))$ или $(S(=O)_2)$, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, а бициклические или трициклические системы могут иметь общий(ие) гетероатом(ы). Примеры предпочтительных насыщенных 3-12-членных гетероциклоалкильных групп в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются этим, азиридин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, пиперидин, пиперазин, триазоидин, тетразолидин, оксеран, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиран, тиетан, тетрагидротиофен, диазепан, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиadiaзолидин, морфолин, тиоморфолин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных гетероциклоалкильных групп в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются этим, оксазолин, пиразолин, имидазолин, изоксазолин, тиазолин, изотиазолин и дигидропиран. 3-12-членная гетероциклоалкильная группа, которая связана с соединением в соответствии с изобретением в его периферии, может необязательно быть конденсированной с 3-12-членной циклоалкильной группой, насыщенной или ненасыщенной, незамещенной, моно- или полизамещенной; и/или с 6-14-членной арильной группой, незамещенной, моно- или полизамещенной; и/или с 5-14-членной гетероарильной группой, незамещенной, моно- или полизамещенной. В таких случаях кольцевые атомы конденсированных групп не включены в 3-12-членную гетероциклоалкильную группу. Примеры 3-12-членных гетероциклоалкильных групп, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными группами, включают, но не ограничиваются этим, октагидро-1H-индол, декагидрохиолин, декагидроизохиолин, октагидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин и декагидрохиноксалин, которые в каждом случае присоединены посредством 3-12-членной гетероциклоалкильной группы. Пример 3-12-членной гетероциклоалкильной группы, конденсированной с 6-14-членной арильной группой, включает, но не ограничивается этим, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, который присоединен посредством 3-12-членной гете-

роциклоалкильной группы. Пример 3-12-членной гетероциклоалкильной группы, конденсированной с 5-14-членной гетероарильной группой, включает, но не ограничивается этим, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин, который присоединен посредством 3-12-членной гетероциклоалкильной группы.

В соответствии с изобретением 3-12-членная гетероциклоалкильная группа может необязательно быть присоединена посредством $-C_1-C_6$ -алкилена-, т.е. 3-12-членная гетероциклоалкильная группа может быть не напрямую связана с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть присоединена к нему посредством линкера $-C_1-C_6$ -алкилен-. Указанный линкер может быть присоединен к кольцевому атому углерода или к гетероатому кольца 3-12-членной гетероциклоалкильной группы. Примеры включают, но не ограничиваются этим, $-CH_2$ -оксетан, $-CH_2$ -пирролидин, $-CH_2$ -пиперидин, $-CH_2$ -морфолин, $-CH_2CH_2$ -оксетан, $-CH_2CH_2$ -пирролидин, $-CH_2CH_2$ -пиперидин и $-CH_2CH_2$ -морфолин.

В соответствии с изобретением, если четко не указано иное, 3-12-членная гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной, моно- или полизамещенной. Примеры замещенных 3-12-членных гетероциклоалкильных групп 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 изобретением "6-14-членная арильная группа" обозначает ароматическую, моноциклическую, бициклическую или трициклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, но не имеющую гетероатомов в кольце. Примеры предпочтительных 6-14-членных арильных групп в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются этим, бензол, нафтаден, антрацен и фенантрен. 6-14-членная арильная группа, которая связана с соединением в соответствии с изобретением в его периферии, может необязательно быть конденсированной с 3-12-членной циклоалкильной группой, насыщенной или ненасыщенной, незамещенной, моно- или полизамещенной; и/или с 3-12-членной гетероциклоалкильной группой, насыщенной или ненасыщенной, незамещенной, моно- или полизамещенной; и/или с 5-14-членной гетероарильной группой, незамещенной, моно- или полизамещенной. В таких случаях кольцевые атомы конденсированных групп не включены в 6-14 кольцевых атомов 6-14-членной арильной группы. Примеры 6-14-членных арильных групп, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными группами, включают, но не ограничиваются этим, 2,3-дигидро-1Н-инден и тетралин, которые в каждом случае присоединены посредством 6-14-членной арильной группы. Пример 6-14-членной арильной группы, конденсированной с 3-12-членной гетероциклоалкильной группой, включает, но не ограничивается этим, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, который присоединен посредством 6-14-членной арильной группы. Примеры 6-14-членных арильных групп, конденсированных с 5-14-членными гетероарильными группами, включают, но не ограничиваются этим, хинолин, изохинолин, феназин и феноксазин, которые в каждом случае присоединены посредством 6-14-членной арильной группы.

В соответствии с изобретением 6-14-членная арильная группа может необязательно быть присоединена посредством $-C_1-C_6$ -алкилена-, т.е. 6-14-членная арильная группа может быть не напрямую связана с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть присоединена к нему посредством линкера $-C_1-C_6$ -алкилен-. Указанный линкер может быть присоединен к кольцевому атому углерода или к гетероатому кольца 6-14-членной арильной группы. Примеры включают, но не ограничиваются этим, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-C_6H_5$ и $-CH=CH-C_6H_5$.

В соответствии с изобретением, если четко не указано иное, 6-14-членная арильная группа может быть незамещенной, моно- или полизамещенной. Примеры замещенных 6-14-членных арильных групп включают, но не ограничиваются этим, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 2-метоксифенил и 3-метоксифенил.

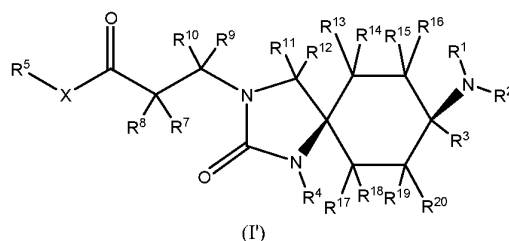
В соответствии с изобретением "5-14-членная гетероарильная группа" обозначает ароматическую, моноциклическую, бициклическую или трициклическую группу, содержащую от 6 до 14 кольцевых атомов, причем каждый цикл содержит независимо друг от друга 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляя собой атомы углерода, а бициклические или трициклические системы могут иметь общий(ие) гетероатом(ы). Примеры предпочтительных 5-14-членных гетероарильных групп в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются этим, пиррол, пирозол, имидазол, триазол, тетразол, фуран, тиофен, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пирозин, индолин, 9Н-хинолин, 1,8-нафтиридин, пурин, имидазо[1,2-а]пирозин и птеридин. 5-14-членная гетероарильная группа, которая связана с соединением в соответствии с изобретением в его периферии, может необязательно быть конденсированной с 3-12-членной циклоалкильной группой, насыщенной или ненасыщенной, незамещенной, моно- или полизамещенной; и/или с 3-12-членной гетероциклоалкильной группой, насыщенной или ненасыщенной, незамещенной, моно-или полизамещенной; и/или с 6-14-членной арильной группой, незамещенной, моно-или полизамещенной. В таких случаях кольцевые атомы конденсированных групп не включены в 6-14 кольцевых атомов 6-14-членной арильной группы. Примеры 5-14-членных гетероарильных групп, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными группами, включают, но не ограничиваются этим, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин и 5,6,7,8-тетрагидрохинолин, которые в каждом случае присоединены посредством 5-14-членной гетероарильной группы. Пример 5-14-членной гетероарильной группы, конденсированной с 3-12-членной гетеро-

циклоалкильной группой, включает, но не ограничивается этим, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин, который присоединен посредством 5-14-членной гетероарильной группы. Примеры 5-14-членных гетероарильных групп, конденсированных с 6-14-членными арильными группами, включают, но не ограничиваются этим, хинолин, изохинолин, феназин и феноксазин, которые в каждом случае присоединены посредством 5-14-членной гетероарильной группы.

В соответствии с изобретением 5-14-членная гетероарильная группа может необязательно быть присоединена посредством $-C_1-C_6$ -алкилена-, т.е. 5-14-членная гетероарильная группа может быть не напрямую связана с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть присоединена к нему посредством линкера $-C_1-C_6$ -алкилен-. Указанный линкер может быть присоединен к кольцевому атому углерода или к гетероатому кольца 5-14-членной гетероарильной группы. 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 изобретением, если четко не указано иное, 5-14-членная гетероарильная группа может быть незамещенной, моно- или полизамещенной. Примеры 5-14-членных гетероарильных групп 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.

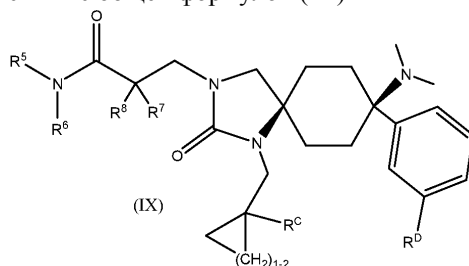
Предпочтительно соединения в соответствии с изобретением имеют структуру в соответствии с общей формулой (I')



где R^1-R^5 , R^7-R^{20} и X определены, как указано, или ее физиологически приемлемой соли.

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

В исключительно предпочтительных вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением имеет структуру в соответствии с общей формулой (IX)



где R^C обозначает -H или -OH;

R^D обозначает -H или -F;

R^5 обозначает -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_2-OH$;

R^6 обозначает -H или $-CH_3$; и

R^7 обозначает $-CH_3$ и R^8 обозначает $-CH_3$; или R^7 и R^8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

Когда в группе, соответствующей остатку R^4 , индекс равен 1, кольцо представляет собой циклопропильное кольцо. Когда в группе, соответствующей остатку R^4 , индекс равен 2, кольцо представляет собой циклобутильное кольцо.

В предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением находятся в форме свободных оснований.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения в соответствии с изобретением находятся в форме физиологически приемлемых солей.

В целях описания "соль" следует понимать как любую форму соединения, в которой оно находится в ионной форме или заряжено и сопряжено с противоионом (катионом или анионом), или находится в растворе. Данный термин также следует понимать как обозначающий комплексы соединения с другими молекулами и ионами, в частности комплексы, которые связаны посредством ионных взаимодействий.

Предпочтительные соли являются физиологически приемлемыми, в частности физиологически приемлемыми солями с анионами или кислотами, или также солью, образуемой с физиологически приемлемой кислотой.

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

Изобретение также включает изотопные изомеры соединения в соответствии с изобретением, в которых по меньшей мере один атом соединения замещен изотопом соответствующего атома, который отличается от преимущественно преобладающего в природе изотопа, а также любые смеси изотопных изомеров такого соединения. Предпочтительными изотопами являются ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C и ^{14}C .

Определенные соединения в соответствии с изобретением применимы для модуляции фармакодинамического ответа от одного или более опиоидных рецепторов (μ , δ , κ , NOP/ORL-1) центральной или периферической нервной системы или их обеих. Фармакодинамический ответ может быть связан со стимуляцией (агонизированием) или ингибированием (антагонизированием) соединением одного или более рецепторов. Определенные соединения в соответствии с изобретением могут антагонизировать один опиоидный рецептор, в то же время агонизируя один или более других рецепторов. Соединения в соответствии с изобретением, имеющие агонистическую активность, могут быть полными агонистами или частичными агонистами.

В контексте данного документа соединения, которые связываются с рецепторами и имитируют регуляторное действие эндогенных лигандов, определяются как "агонисты". Соединения, которые связываются с рецептором, но не оказывают регуляторное действие, а скорее блокируют связывание лигандов с рецептором, определяются как "антагонисты".

В определенных вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением являются агонистами в отношении μ -опиоидных (MOP), и/или κ -опиоидных (KOP), и/или δ -опиоидных (DOP), и/или ноцицептиновых опиоидных (NOP/ORL-1) рецепторов.

Соединения в соответствии с изобретением эффективно связываются с рецепторами MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть модуляторами в отношении рецепторов MOP и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP и, следовательно, соединения в соответствии с изобретением можно применять/вводить для лечения, облегчения или предотвращения боли.

В некоторых вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением являются агонистами одного или более опиоидных рецепторов. В некоторых вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением являются агонистами рецепторов MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP.

В некоторых вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением являются антагонистами одного или более опиоидных рецепторов. В некоторых вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением являются антагонистами рецепторов MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP.

В некоторых вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением обладают (i) агонистической активностью в отношении рецептора NOP; и (ii) агонистической активностью в отношении одного или более рецепторов MOP, KOP и DOP.

В некоторых вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением обладают (i) агонистической активностью в отношении рецептора NOP; и (ii) антагонистической активностью в отношении одного или более рецепторов MOP, KOP и DOP.

В некоторых вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением обладают (i) антагонистической активностью в отношении рецептора NOP; и (ii) агонистической активностью в отношении одного или более рецепторов MOP, KOP и DOP.

В некоторых вариантах реализации соединения в соответствии с изобретением обладают (i) антагонистической активностью в отношении рецептора NOP; и (ii) антагонистической активностью в отношении одного или более рецепторов MOP, KOP и DOP.

В некоторых вариантах реализации, предпочтительно касающихся рецепторов периферической нервной системы, соединения в соответствии с изобретением обладают избирательной агонистической активностью в отношении рецептора NOP. В некоторых вариантах реализации, предпочтительно касающихся рецепторов периферической нервной системы, соединения в соответствии с изобретением обладают агонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора MOP;

обладают агонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора KOP;

обладают агонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора DOP;

обладают агонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значи-

отношении рецептора DOP; или

обладают агонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора MOR и также не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора KOR, и также не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора DOP.

В некоторых вариантах реализации, предпочтительно касающихся рецепторов центральной нервной системы, соединения в соответствии с изобретением обладают избирательной антагонистической активностью в отношении рецептора NOP. В некоторых вариантах реализации, предпочтительно касающихся рецепторов центральной нервной системы, соединения в соответствии с изобретением

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора MOR;

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора KOR;

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора DOP;

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора MOR и также не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора KOR;

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора MOR и также не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора DOP; или

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора MOR и также не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора KOR, и также не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора DOP.

В некоторых вариантах реализации, предпочтительно касающихся рецепторов центральной нервной системы, соединения в соответствии с изобретением обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, а также агонистической активностью в отношении рецептора DOP. В некоторых вариантах реализации, предпочтительно касающихся рецепторов центральной нервной системы, соединения в соответствии с изобретением

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, а также агонистической активностью в отношении рецептора DOP;

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, а также агонистической активностью в отношении рецептора DOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора MOR;

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, а также агонистической активностью в отношении рецептора DOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора KOR; или

обладают антагонистической активностью в отношении рецептора NOP, а также агонистической активностью в отношении рецептора DOP, но не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора MOR, и также не демонстрируют значительную активность в отношении рецептора KOR.

В целях описания "отсутствие значительной активности" означает, что активность (агонистическая/антагонистическая) данного соединения в отношении этого рецептора ниже в 1000 раз или более по сравнению с его активностью (агонистической/антагонистической) в отношении одного или более других опиоидных рецепторов.

Дополнительный аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с изобретением в виде лекарственных средств.

Дополнительный аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с изобретением для применения в лечении боли. Дополнительный аспект изобретения относится к способу лечения боли, включающему введение облегчающего боль количества соединения в соответствии с изобретением нуждающемуся в этом субъекту, предпочтительно человеку. Предпочтительно боль является острой или хронической. Предпочтительно боль является ноцицептивной или нейропатической.

Дополнительный аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с изобретением для применения в лечении нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств, нейропсихиатрических расстройств и злоупотребления наркотиками/наркотической зависимости. Дополнительный аспект изобретения относится к способу лечения любого из вышеуказанных расстройств, заболеваний или патологических состояний, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с изобретением нуждающемуся в этом субъекту, предпочтительно человеку.

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

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением является твердой, жидкой или пастообразной; и/или содержит соединение в соответствии с изобретением в количестве от 0,001 до 99 мас.%,

предпочтительно от 1,0 до 70 мас.%, на основании общей массы композиции.

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может необязательно содержать подходящие добавки и/или вспомогательные вещества, и/или, необязательно, дополнительные активные ингредиенты.

Примерами подходящих физиологически приемлемых носителей, добавок и/или вспомогательных веществ являются наполнители, растворители, разбавители, красители и/или связующие вещества. Эти вещества известны специалисту в данной области техники (смотрите H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendoff).

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение в соответствии с изобретением в количестве, составляющем предпочтительно от 0,001 до 99 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 90 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 80 мас.%, наиболее предпочтительно от 1,0 до 70 мас.% и, конкретно, от 2,5 до 60 мас.% на основании общей массы фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением предпочтительно предназначена для системного, местного или локального введения, предпочтительно для перорального введения.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтической дозированной форме, которая содержит фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением.

В одном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая дозированная форма в соответствии с изобретением получена для введения дважды в сутки, для введения один раз в сутки или для введения реже чем раз в сутки. Введение предпочтительно является системным, в частности, пероральным.

Фармацевтическую дозированную форму в соответствии с изобретением можно вводить, например, в виде жидкой дозированной формы в форме инъекционных растворов, капель или соков или в виде полутвердой дозированной формы в форме гранул, таблеток, пилюль, пластырей, капсул, пластырей/ распыляемых пластырей или аэрозолей. Выбор вспомогательных веществ и т.д. и их количества, предназначенных для применения, зависит от того, буде ли форма введения оральной, пероральной, парентеральной, внутривенной, внутривенной, внутривенной, внутримышечной, интраназальной, буккальной, ректальной или локальной, например, в кожу, слизистую оболочку или в глаза.

Фармацевтические дозированные формы в форме таблеток, драже, капсул, гранул, капель, соков и сиропов подходят для перорального введения, а растворы, суспензии, легко восстанавливаемые сухие препараты, а также спреи подходят для парентерального, местного и ингаляционного введения. Соединения в соответствии с изобретением в депо-форме, в растворенной форме или в пластыре, необязательно, с добавлением агентов, стимулирующих проникновение через кожу, являются подходящими препаратами для чрескожного введения.

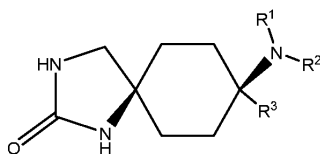
Количество соединений в соответствии с изобретением, предназначенное для введения пациенту, варьируется в зависимости от массы пациента, от типа введения, от показания и от тяжести заболевания. Обычно вводят от 0,00005 до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,001 до 10 мг/кг по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением.

Другой аспект изобретения относится к процессу приготовления соединений в соответствии с изобретением. Подходящие процессы для синтеза соединений в соответствии с изобретением, в принципе, известны специалисту в данной области техники.

Предпочтительные пути синтеза описаны ниже.

Соединения в соответствии с изобретением можно получать разными путями синтеза. В зависимости от пути синтеза готовят разные промежуточные соединения, с которыми впоследствии проводят дополнительные реакции.

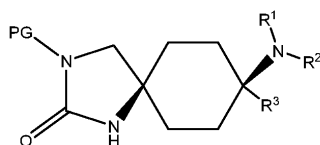
В предпочтительном варианте реализации синтез соединений в соответствии с изобретением проходит путем синтеза, который включает приготовление промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIa)



(IIIa)

где R¹, R² и R³ определены выше.

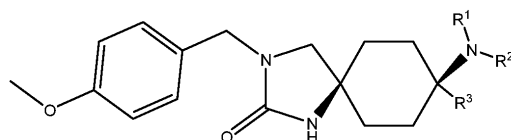
В другом предпочтительном варианте реализации синтез соединений в соответствии с изобретением проходит путем синтеза, который включает приготовление промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIb)



(IIIb)

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

Предпочтительно защитная группа представляет собой -p-метоксибензил. Следовательно, в другом предпочтительном варианте реализации синтез соединений в соответствии с изобретением проходит путем синтеза, который включает приготовление промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIc)



(IIIc)

где R^1 , R^2 и R^3 определены выше.

Как было указано, в общей формуле (IIIc) p-метоксибензильная группа представляет защитную группу, которая может быть отщеплена в течение синтеза.

В другом предпочтительном варианте реализации синтез соединений в соответствии с изобретением проходит путем синтеза, который включает приготовление

промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIa) и в соответствии с общей формулой (IIIb); или

промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIa) и в соответствии с общей формулой (IIIc); или

промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIb) и в соответствии с общей формулой (IIIc); или

промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIa), в соответствии с общей формулой (IIIb) и в соответствии с общей формулой (IIIc).

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но их не следует воспринимать как ограничивающие его объем.

Примеры

"КТ" обозначает комнатную температуру ($23 \pm 7^\circ\text{C}$), "М" указывает концентрацию в моль/л, "водн." обозначает водный, "нас." обозначает насыщенный, "раст." обозначает раствор, "конц." обозначает концентрированный.

Дополнительные сокращения.

солевой раствор - насыщенный водный раствор хлорида натрия

КХ колоночная хроматография

cHex циклогексан

ДХМ дихлорметан

ДИПЭА N,N-диизопропилэтиламин

ДМФ N,N-диметилформамид

Et Этил

эфир диэтиловый эфир

ЕЕ этилацетат

EtOAc этилацетат

EtOH	этанол
ч	час (-ы)
H ₂ O	вода
HATU	O-(7-аза-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат
ЛДА	литий-ди-изопропил-амид
Me	метил
m/z	отношение массы к заряду
MeOH	метанол
MeCN	ацетонитрил
мин	минуты
МС	масс-спектрометрия
NBS	N-бром-сукцинимид
NEt ₃	триэтиламин
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
PE	петролейный эфир (60-80°C)
PC	реакционная смесь
КТ	комнатная температура
ТЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксотрифосфоринан-2,4,6-триоксид
тБМЭ	трет-бутилметилловый эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
об./об.	объем к объему
масс./масс.	масса к массе
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Выход приготовленных соединений не был оптимизирован. Все температуры нескорректированы.

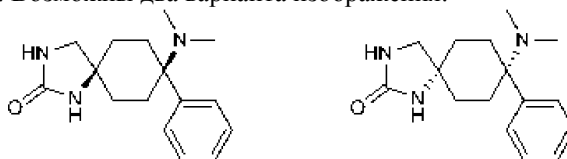
Все исходные материалы, которые в явной форме не описаны, представляли собой либо коммерчески доступные (подробности от поставщиков, таких как, например, Acros, Aldrich, Bachem, Butt park, Enamine, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood и т.д., можно найти, например, в базе данных доступных химических веществ Symyx® от MDL, San Ramon, US или базе данных SciFinder® от ACS, Washington DC, US, соответственно), либо их синтез уже был точно описан в специализированной литературе (экспериментальные руководства можно найти, например, в базе данных Reaxys® от Elsevier, Amsterdam, NL или базе данных SciFinder® от ACS, Washington DC, US, соответственно), либо их можно приготовить, используя традиционные способы, известные специалисту в данной области техники.

Соотношения компонентов растворителей или элюентов для хроматографии приведены в об./об.

Для всех промежуточных продуктов и примеров соединений были получены аналитические характеристики методом масс-спектрометрии (МС, m/z для [M+H]⁺). Кроме того, для всех примеров соединений и выбранных промежуточных соединений проводили анализ ¹H-NMR и ¹³C-спектроскопии.

Примечание, касающееся стереохимии.

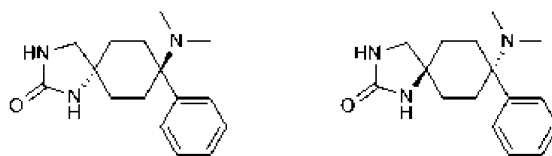
ЦИС относится к относительной конфигурации описанных в данном документе соединений, в которой оба атома азота находятся на одной стороне циклогексанового кольца, как описано в нижеприведенном примере структуры. Возможны два варианта изображения:



Конфигурация ЦИС

Транс относится соединениям, в которых оба атома азота находятся на противоположных сторонах

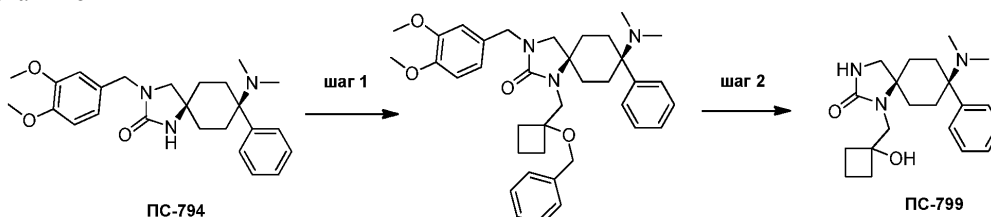
циклогексанового кольца, как описано в нижеприведенном примере структуры. Возможны два варианта изображения



Конфигурация ТРАНС

Синтез промежуточных соединений.

Синтез ПС-799: *цис*-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



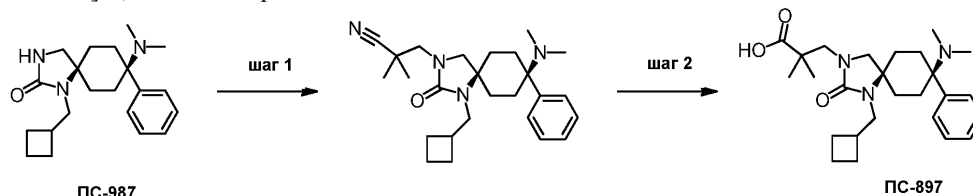
Стадия 1: *цис*-1-((1-(бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

NaOH (1,42 г, 35,5 ммоль) добавляли в раствор *цис*-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-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 перемешивать в течение 2 суток при 80°C. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь разводили водой (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4×300 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш; 65-70% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) для получения 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 ТЖХ: 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, а полученную в результате смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли нас. водн. раствор NaHCO₃ (до pH 10), а органический продукт экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш; 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) для получения 500 мг (33%) *цис*-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-799) (система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f 0,5). [M+H]⁺ 358,2.

Синтез ПС-897: *цис*-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота



Стадия 1: *цис*-3-[1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропаннитрил.

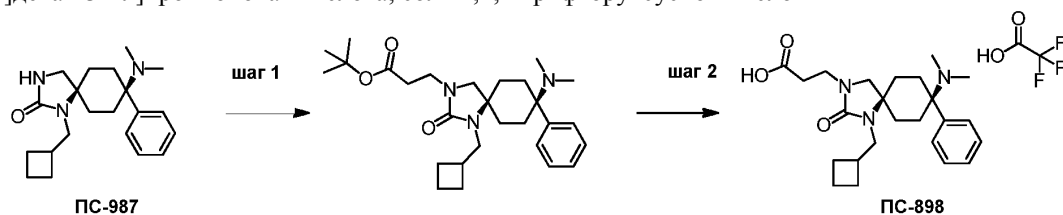
KOtBu (1,7 г, 15,23 ммоль) добавляли в суспензию *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-987) (1,3 г, 3,80 ммоль) в ДМСО (20 мл) при КТ. Добавляли 3-бром-2,2-диметилпропаннитрил (3,7 г, 28,84 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при 130°C. Реакционную смесь гасили холодной водой (25 мл), а органический продукт экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения 1,6 г *цис*-3-[1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропаннитрила в виде коричневого полутвер-

дого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f : 0,6). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: цис-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота.

12N водн. HCl (16 мл) добавляли в цис-3-(1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил (1,6 г, 3,78 ммоль), а полученный в результате раствор дефлегмировали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол, а полученную в результате смесь снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали ацетоном (10 мл), диэтиловым эфиром (10 мл) и ДХМ (10 мл) для получения 1,2 г цис-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (ПС-897) в виде твердого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ, R_f : 0,3). $[M+H]^+$ 442,3.

Синтез ПС-898: цис-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионовая кислота; соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты



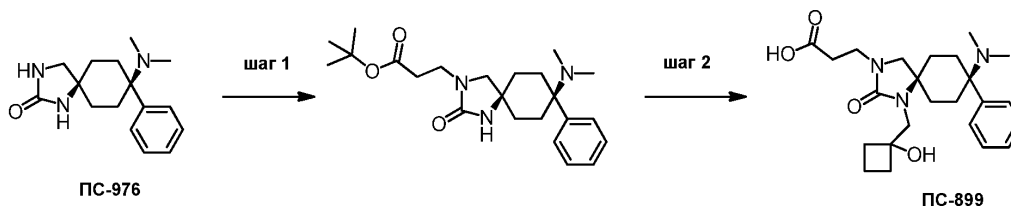
Стадия 1: цис-трет-бутил-3-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат.

KOtBu (1M в ТГФ) (13,74 мл, 13,74 ммоль) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-976) (2,5 г, 9,16 ммоль) в 1,4-диоксане (240 мл) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Добавляли трет-бутил акрилат (1,60 мл, 10,99 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, затем гасили нас. водн. раствором NH_4Cl (60 мл), а органический продукт экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (используя силикагель, 100-200 меш, и 0-10% об. MeOH в ДХМ в качестве элюента) для получения 1,2 г (32%) трет-бутил цис-3-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f : 0,4).

Стадия 2: цис-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионовая кислота; соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты.

цис-трет-Бутил-3-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (44 мг) обрабатывали ТФК (360 мкл) при КТ в течение 30 мин. Все летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток растворяли в толуоле и концентрировали при пониженном давлении (3×) для получения 3-(цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропионовой кислоты в виде соли трифторуксусной кислоты (ПС-898) (54 мг). $[M+H]^+$ 414,3.

Синтез ПС-899: цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионовая кислота



Стадия 1: цис-трет-бутил 3-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат.

По аналогии со способом, описанным для ПС-898, стадия 1, цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-976) преобразовывали в цис-трет-бутил-3-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат.

Стадия 2: цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионовая кислота.

Смесь цис-трет-бутил 3-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (2,2 г, 5,486 ммоль) и порошкового NaOH (877 мг, 21,95 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч в атмосфере аргона. Толуол выпаривали в вакууме. Полученное в результате грязно-белое твердое вещество (40 мл) в атмосфере аргона и порошковый NaOH (877 мг, 21,945 ммоль) добавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. (1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)циклобутил)метил 4-метилбензолсульфонат (2,029 г, 5,486 ммоль) добавляли по

Синтез ПС-951: цис-1-[(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил]циклобутан-1-карбонитрила

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound II PC-951 from compound I PC-975.

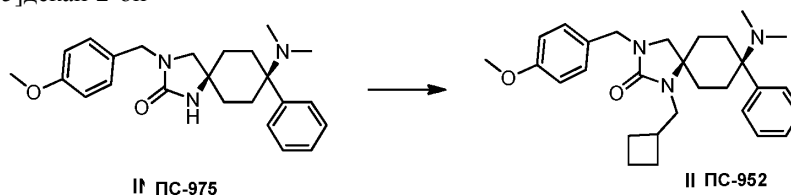
Compound I PC-975 (a substituted piperidine with a 4-methoxybenzyl group and a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropiperidin-4-yl group) is converted to an intermediate (a substituted piperidine with a 4-methoxybenzyl group and a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropiperidin-4-yl group) via step **war 1**.

The intermediate is then converted to another intermediate (a substituted piperidine with a 4-methoxybenzyl group and a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropiperidin-4-yl group) via step **war 2**.

The final intermediate is converted to compound II PC-951 (a substituted piperidine with a 4-methoxybenzyl group and a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropiperidin-4-yl group) via step **war 3**.

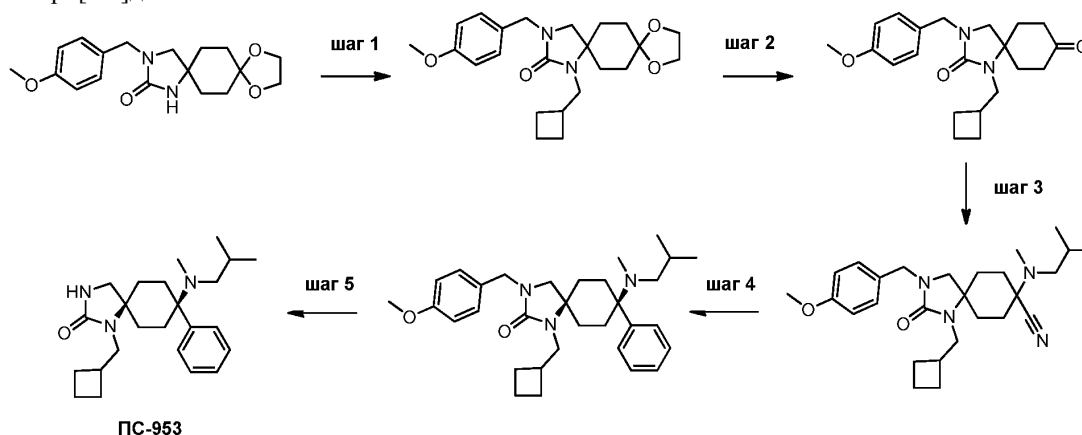
Синтез ПС-952: *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-

1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



К раствору *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (PC-975) (10 г, 25 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли KOtBu (7,1 г, 63 ммоль) при 50°C. Реакционную смесь нагревали до дефлегмации, одной порцией добавляли циклобутилметилбромид (11,3 г, 76 ммоль) и продолжали перемешивание с обратным холодильником в течение 12 ч. Снова добавляли KOtBu (7,1 г) и циклобутилметилбромид (11,3 г). Реакционную смесь оставляли для перемешивания с обратным холодильником еще на 2 ч, затем охлаждали до КТ, разводили водой (150 мл) и разделяли слои. Водную фракцию экстрагируют EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток фильтровали через силикагелевый фильтр, используя смесь ДХМ/MeOH (19/1 об./об.). Фильтрат концентрировали в вакууме, по полученное в результате твердое вещество рекристаллизовали из горячего этанола для получения 7,8 г *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (PC-952). [M+H]⁺ 461,3.

Синтез PC-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-дiazа-диспиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-он.

К перемешиваемому раствору 3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazа-диспиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-она (4 г, 12,04 ммоль) в безводном ДМФ (60 мл) добавляли NaNH (1,38 г, 60% дисперсия в масле, 36,14 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, по капле добавляли бромметилциклобутан (3 мл, 26,5 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 50 ч. Анализ ТЖХ показал полный расход исходного материала. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия, EtOAc - петролейный эфир (2:8)) для получения 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 ТЖХ: EtOAc - петр. эфир (6:4); R_f = 0,48.

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

К перемешиваемому 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 КТ и перемешивание в течение 16 ч. Анализ ТЖХ показал полный расход исходного материала. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш, EtOAc - петр. эфир (1:3)→(3:7)) для получения 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (650 мг, 73%, бесцветное вязкое масло). Система ТЖХ: EtOAc - петр. 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 перемешиваемому раствору N-изобутил-N-метиламина (1,34 мл, 11,23 ммоль) и MeOH/H₂O (8 мл, 1:1, об./об.) добавляли 4N водн. HCl (1,5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин при

0°C (ледяная баня). Добавляли раствор 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (1 г, 2,80 ммоль) в MeOH (7 мл) и KCN (548 мг, 8,42 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 20 ч. Анализ ТЖХ показал полный расход исходного материала. Реакционную смесь разводили водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (1,3 г, вязкое желтое масло). Система ТЖХ: EtOAc - петр. эфир (1:1); R_f=0,45. Продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

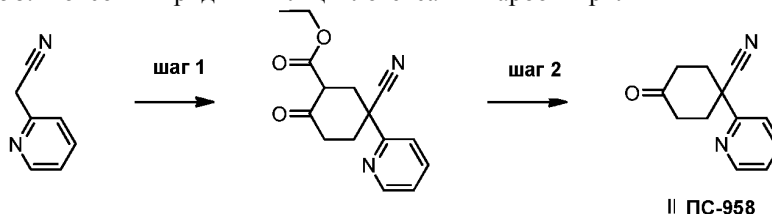
Стадия 4: цис-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

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 в ледяной бане (~0°C) и медленно добавляли раствор фенолмагниевого бромида (26 мл, ~2М в ТГФ) при 0-5°C. Ледяную баню убирали, а реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разводили нас. водн. раствором NH₄Cl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (4×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения бледно-желтого вязкого масла. Этот остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш, элюент: EtOAc - петр. эфир (15:85)→(2:4)) для получения 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 ТЖХ: EtOAc - петр. 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 в ледяной бане и медленно добавляли смесь ТФК/CH₂Cl₂ (2,6 мл, 1:1, об./об.) при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивание в течение 20 ч, затем гасили метанольным NH₃ (10 мл, ~10% в MeOH) и концентрировали при пониженном давлении для получения бледно-желтого вязкого масла. Этот остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш, элюент: MeOH - CHCl₃ (1:99)→(2:98)) для получения цис-1-(циклобутилметил)-8-(метил-(2-метилпропил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-953) (65 мг, 66%, белое твердое вещество). Система ТЖХ: MeOH - CHCl₃ (5:95); R_f=0,25; [M+H]⁺ 384,3.

Синтез ПС-958: 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрил



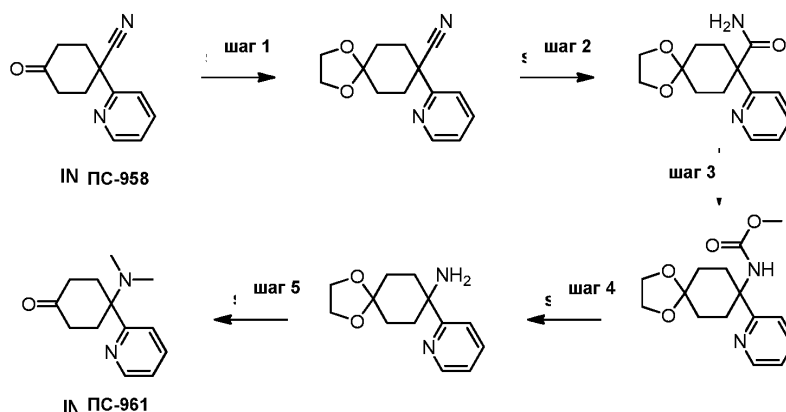
Стадия 1: этил 5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилат.

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 КТ. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения 68,0 г (60%; неочищенного) этил 5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилата в виде коричневого твердого вещества (система ТЖХ: 50% этилацетат в петролейном эфире; R_f 0,65).

Стадия 2: 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-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 разводили нас. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения 44,0 г (88%) 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрила ПС-958 в виде коричневого твердого вещества (система ТЖХ: 50% этилацетат в петр. эфире; R_f 0,45). [M+H]⁺ 201,1.

Синтез ПС-961: 4-диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-он



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

Раствор 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрила (ПС-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, используя аппарат Dean Stark. Все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разводили нас. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения 45,0 г (85%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила в виде светло-коричневого твердого вещества (система ТЖХ: 50% этилацетат 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. H_2O_2 (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, а полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Реакционную смесь разводили водой (1,5 л) и перемешивали в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяли посредством фильтрации, промывали водой, петролейным эфиром и сушили при пониженном давлении для получения 32,0 г (66%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксамид в виде белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 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 $\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ (125,0 г) в метаноле (500 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, а твердый остаток промывали метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения 18,0 г (66%) метил 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илкарбамата в виде светло-коричневого твердого вещества. (Система ТЖХ: 5% MeOH в ДХМ, R_f : 0,52).

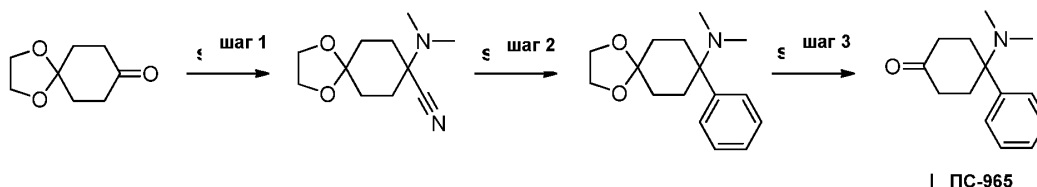
Стадия 4: 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.

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 целитовую подушку, твердый остаток промывали водой, а объединенный фильтрат экстрагировали EtOAc (4×200 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения 12,5 г (88%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин в виде светло-коричневого полутвердого вещества. (Система ТЖХ: 5% MeOH в ДХМ, R_f : 0,22).

Стадия 5: 4-диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-он.

Цианоборгидрид натрия (13,7 г, 0,213 моль) порционно 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 перемешивание в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. NH_4Cl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения 10,5 г (72%) 4-диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-он (ПС-961) в виде светло-коричневого твердого вещества. (Система ТЖХ: 5% MeOH в ДХМ, R_f : 0,32). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219,1.

Синтез ПС-965: 4-диметиламино-4-фенилциклогексан-1-он



I PC-965

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

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

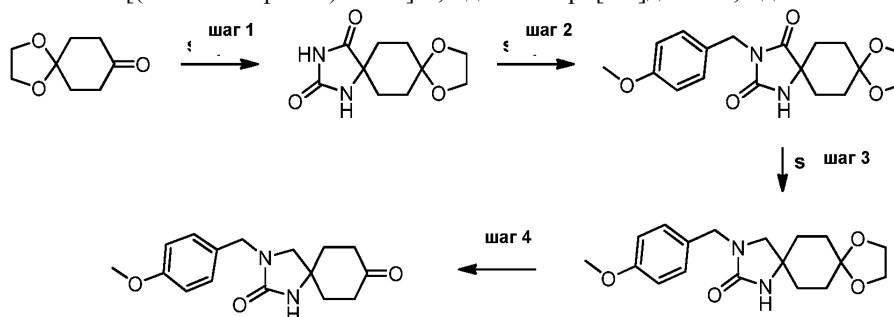
Стадия 2: N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.

8-(Диметиламино)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (35 г, 0,167 моль) в ТГФ (350 мл) по капле добавляли к раствору 3М фенилмагниевого бромида в диэтиловом эфире (556 мл, 1,67 моль) при -10°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при -10-0°C, а затем при КТ в течение 18 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разводили нас. водн. раствором NH₄Cl (1 л) и экстрагировали EtOAc (2×600 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения 60 г N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина в виде жидкости.

Стадия 3: 4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанон.

Раствор N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина (32 г, 0,123 моль) в 6N водн. HCl (320 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем при КТ в течение 18 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Водный слой ошелащивали 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 в гексане и сушили в вакууме для получения 7 г 4-диметиламино-4-фенилциклогексан-1-она (PC-965) (25% за 2 стадии) в виде коричневого твердого вещества. [M+H]⁺ 218,1.

Синтез PC-966: 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-дион



II PC-966

Стадия 1: 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]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 КТ в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме для получения 120 г (55%) 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-1,3-диона. Фильтрат экстрагировали ДХМ (2×1,5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения дополнительных 30 г (14%) 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-1,3-диона (система ТЖХ: 10% метанол в ДХМ; R_f 0,4).

Стадия 2: 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-1,3-дион.

Cs₂CO₃ (258,7 г, 796,1 ммоль) добавляли к раствору 73а (150 г, 663,4 ммоль) в MeCN (1,5 л) в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляли раствор 4-метоксибензилбромида (96 мл, 663,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH₄Cl (1,0 л), а органический продукт экстрагировали EtOAc (2×1,5 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром и пентаном и сушили при пониженном давлении для получения 151 г (65%) 2-[(4-

метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-1,3-диона в виде грязно-белого твердого вещества (система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f : 0,6).

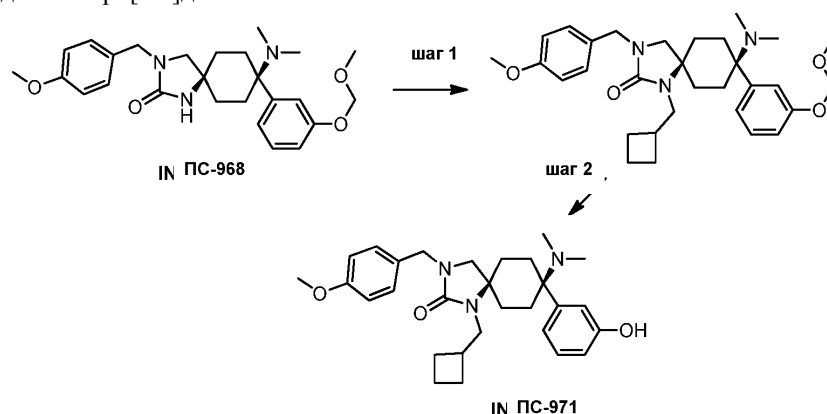
Стадия 3: 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2] тетрадекан-3-дион.

$AlCl_3$ (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, а полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2] тетрадекан-1,3-дион (150 г, 433,05 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили нас. водн. раствором $NaHCO_3$ (500 мл) и фильтровали через целитовую подушку. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2×2,0 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме для получения 120 г (84%) 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-3-диона в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 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-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-3-диона (120 г, 361,03 ммоль) в 6N водн. HCl (2,4 л) перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем при КТ в течение 18 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×2,0 л). Водный слой ошелачивали до pH 10 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 в вакууме для получения 90 г 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-диона (ПС-966) в виде грязно-белого твердого вещества (система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f : 0,4) $[M+H]^+$ 289,11.

Синтез ПС-971: цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



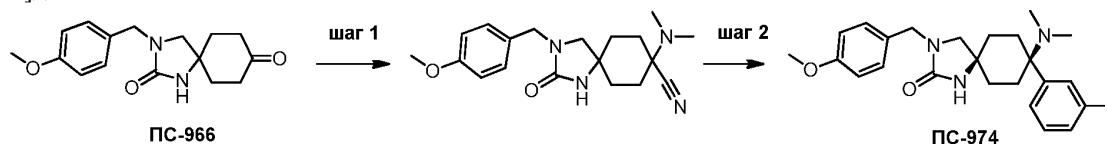
Стадия 1: цис-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

По аналогии со способом, описанным для ПС-951, стадия 1, цис-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметил)фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-968) преобразовывали в цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-(3-(метоксиметокси)фенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

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

ТФК (0,2 мл) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-(3-метоксифенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (300 мг, 0,57 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором $NaHCO_3$, а органический продукт экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью препаративной ТЖХ (3% MeOH в ДХМ в качестве подвижной фазы) давала 50 мг (18%) цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-971) в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f : 0,20) $[M+H]^+$ 478,3.

Синтез ПС-974: цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



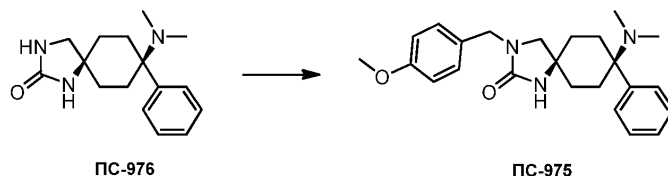
Стадия 1: 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил.

Диметиламин гидрохлорид (76,4 г, 936,4 ммоль) добавляли к раствору 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-она (ПС-966) (90 г, 312,13 ммоль) в MeOH (180 мл) при КТ в атмосфере аргона. Раствор перемешивали в течение 15 мин и последовательно добавляли 40 мас.% диметиламина (780 мл) и KCN (48,76 г, 749,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, а завершение реакции отслеживали с помощью ЯМР. Реакционную смесь разводили водой (1,0 л), а органический продукт экстрагировали этилацетатом (2×2,0 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения 90 г (85%) 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила в виде грязно-белого твердого вещества. Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,35, 0,30.

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

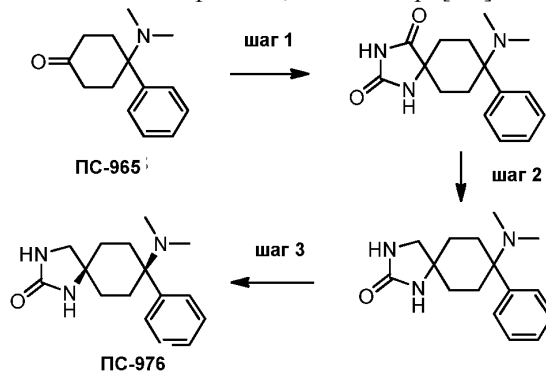
3-Фторфенилмагнийевый бромид (1М в ТГФ) (220 мл, 219,17 ммоль) по капле добавляли к раствору 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (15 г, 43,83 ммоль) в ТГФ (300 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили нас. водн. раствором NH₄Cl (200 мл), а органический продукт экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Реакцию проводили в 4 партиях (15г×2 и 5г×2) и объединяли партии для очистки. Очистка неоочищенного продукта с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) (2 раза) (0-20% метанол в ДХМ в качестве элюента) и последующее промывание пентаном давало 5,6 г (11%) цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-974) в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 5% MeOH в ДХМ в присутствии амиака; R_f: 0,1). [M+H]⁺ 412,2.

Синтез ПС-975: цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



KOtBu (1М в ТГФ) (29,30 мл, 29,30 ммоль) добавляли к раствору цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она ПС-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 КТ в течение 4 ч. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь разводили нас. водн. раствором NH₄Cl (150 мл), а органический продукт экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Реакцию проводили в 2 партиях (8 г × 2) и объединяли партии для очистки. Очистка неоочищенного продукта с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в ДХМ) и последующее промывание пентаном давало 11 г (47%) цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-975) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 394,2.

Синтез ПС-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 герметично закрытой пробирке суспендировали 4-диметиламино-4-фенилциклогексан-1-он (ПС-965) (2 г, 9,22 ммоль) в 40 мл EtOH/H₂O (1:1 об./об.) при КТ в атмосфере аргона. Добавляли (NH₄)₂CO₃ (3,62 г, 23,04 ммоль) и KCN (0,6 г, 9,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разводили ледяной водой и фильтровали через стеклянный фильтр. Твердый остаток сушили при пониженном давлении для получения 8-(диметиламино)-8-фенил-

1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (1,8 г, 86%) в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества (ТЖХ: 80% EtOAc в гексане; R_f 0,25).

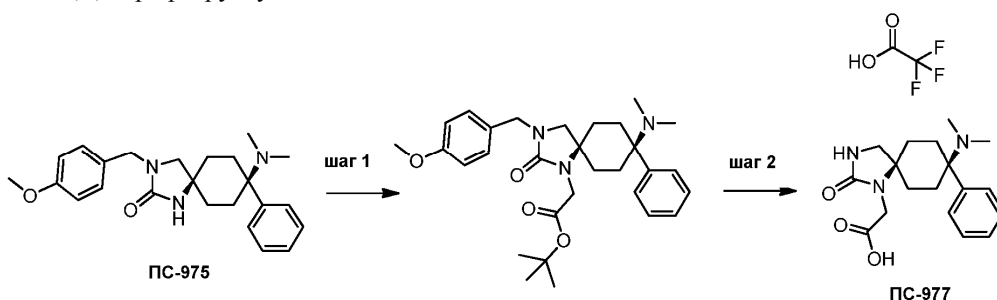
Стадия 2: 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

LiAlH_4 (2М в ТГФ) (70 мл, 139,4 ммоль) добавляли к раствору 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (10 г, 34,8 ммоль) в ТГФ/ Et_2O (2:1 об./об.) (400 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором Na_2SO_4 (100 мл) и фильтровали через целитовую подушку. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме для получения 5,7 г (59%) 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 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 с помощью препаративной хиральной СЖХ (колонка: Chiralcel AS-H, 60% CO_2 , 40% (0,5% ДЭА в MeOH)) для получения 5 г цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-976) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,2.

Синтез ПС-977: цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)уксусная кислота; соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты



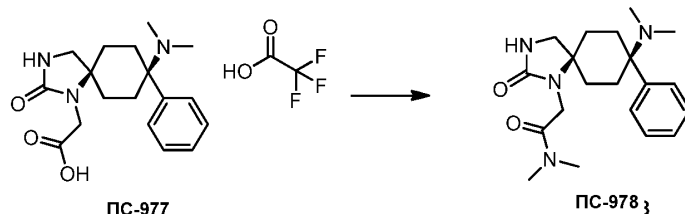
Стадия 1: цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты сложный трет-бутиловый эфир.

Раствор цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-975) (5,0 г, 12,7 ммоль) в ТГФ (18 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором LDA (2М в ТГФ/гептане/эфире, 25,4 мл, 50,8 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли нагреваться до КТ 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 КТ в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле дала цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты сложный трет-бутиловый эфир (4,4 г).

Стадия 2: цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)уксусная кислота соль трифторуксусной кислоты.

цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил]уксусной кислоты сложный трет-бутиловый эфир (200 мг, 0,4 ммоль) растворяли в ТФК (5 мл) и нагревали до дефлегмации в течение ночи. После охлаждения до КТ все летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разводили в ТГФ (1 мл) и по капле добавляли в диэтиловый эфир (20 мл). Полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении для получения цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)уксусной кислоты; соли 2,2,2-трифторуксусной кислоты (ПС-977) (119 мг) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,2.

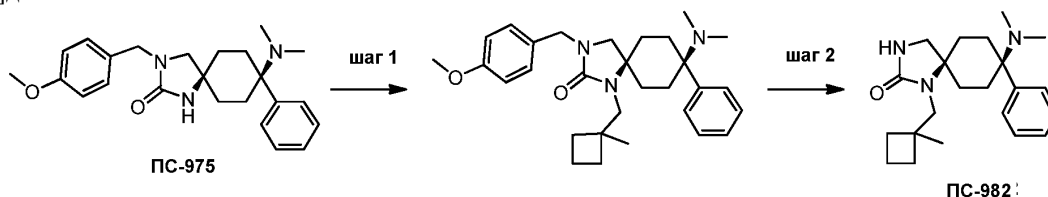
Синтез ПС-978: цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)-N,N-диметилацетамид



цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)уксусную кислоту (ПС-977), соль трифторуксусной кислоты (119 мг, 0,35 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Последовательно добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,6 ммоль), диметиламин (0,54 мл, 1,1 ммоль) и ТЗР (0,63 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем разводили 1М 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 с помощью флэш-хроматографии на силикагеле

для получения *цис*-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)-N,N-диметилацетамид (ПС-978) (39 мг) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 359,2.

Синтез ПС-982: *цис*-8-диметиламино-1-[(1-метил-циклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



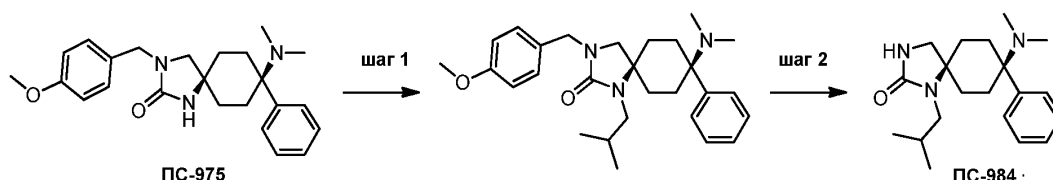
Стадия 1: *цис*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Раствор NaOH (2,85 г, 71,2 ммоль) в ДМСО (25 мл) перемешивали при КТ в течение 10 мин. Добавляли *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-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 КТ добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (70 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле давала *цис*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[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-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

К раствору *цис*-8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (6,66 г, 14,0 ммоль) в ДХМ (65 мл) добавляли ТФК (65 мл), а полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили в ДХМ (100 мл) и воде (60 мл) и ошелащивали 2М водн. NaOH до pH 10. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором (40 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Кристаллизация остатка из EtOAc давала *цис*-8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-982) (3,41 г) в виде грязно-белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 356,3.

Синтез ПС-984: *цис*-1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



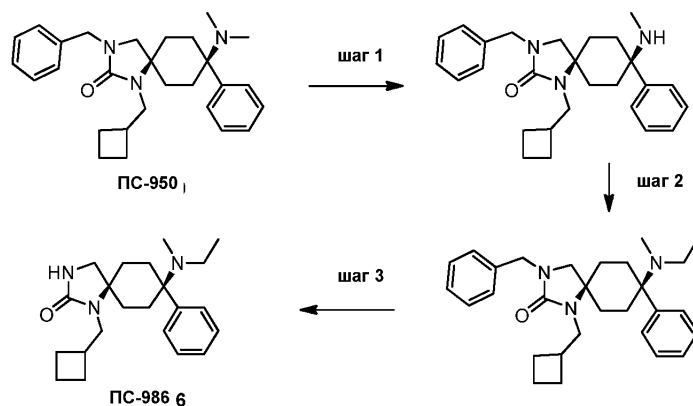
Стадия 1: *цис*-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

По аналогии со способом, описанным для ПС-951, стадия 1, *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-975) преобразовывали в *цис*-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

Стадия 2: *цис*-1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

По аналогии со способом, описанным для ПС-982, стадия 2, *цис*-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он преобразовывали в *цис*-1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-984).

Синтез ПС-986: *цис*-1-(циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1: цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

N-йодосукцинимид (3,11 г, 13,92 ммоль) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[фенилметил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (PC-950) (4 г, 9,28 ммоль) в смеси ацетонитрила и ТГФ (1:1 об./об., 80 мл), а полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь ошелащивали 2N водн. NaOH до pH~10, а органический продукт экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток интенсивно перемешивали со смесью 10 мас.% водн. лимонной кислоты (5 мл) и ДХМ (10 мл) при КТ в течение 10 мин. Реакционную смесь ошелащивали 5N водн. NaOH до pH~10 и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме для получения 3,5 г (неочищенного) цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она в виде полутвердого вещества (система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f: 0,60).

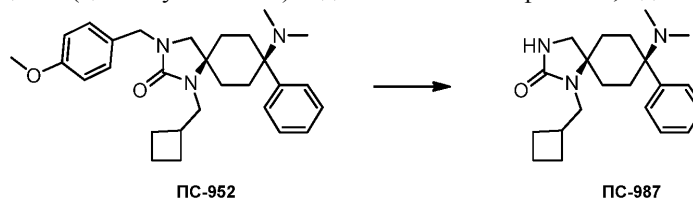
Стадия 2: цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

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 КТ в течение 3 ч, затем гасили нас. водн. раствором NaHCO₃, а органический продукт экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) (20-25% этилацетат в петролейном эфире) давала 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 ТЖХ: 50% EtOAc в petr. эфире; R_f: 0,65).

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

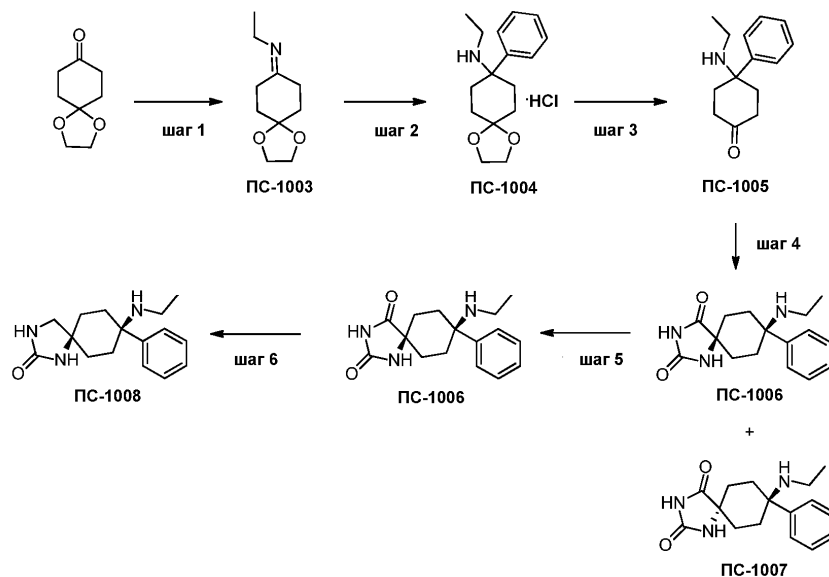
Металлический натрий (1,18 г, 51,68 ммоль, 10 экв.) добавляли в жидкий аммиак (~25 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Раствор цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (2,3 г, 5,16 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем гасили нас. водн. раствором NH₄Cl, нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении для получения 1,30 г (72%) цис-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (PC-986) в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ, R_f: 0,15). [M+H]⁺ 356,3.

Синтез PC-987: цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



По аналогии со способом, описанным для PC-982, стадия 2, цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (PC-952) преобразовывали в цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (PC-987).

Синтез PC-1008: цис-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1 и 2: этил-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)амин гидрохлорид (PC-1004).

Смесь 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (25,0 г, 160,25 ммоль, 1,0 экв.) и 2М раствор EtNH_2 в ТГФ (200 мл, 2,5 экв. 400,64 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в атмосфере аргона. Остаток разводили эфиром (60 мл) и добавляли к недавно приготовленному раствору PhLi [приготовленного путем добавления 2,5М 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 КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили нас. водн. раствором NH_4Cl (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (2×750 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (3×350 мл), соевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в этилметилом кетоне (100 мл) и добавляли TMSCl (37,5 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, образованный осадок отфильтровывали и промывали ацетоном и ТГФ для получения этил-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)амин гидрохлорида в виде грязно-белого твердого вещества. Эту реакцию проводили в 2 партиях в масштабе 25 г, а выход указан для 2 объединенных партий. Выход: 18 % (17,1 г, 57,575 ммоль). ЖХМС: m/z 262,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: 4-этиламино-4-фенилциклогексанон (PC-1005).

К раствору этил(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)амин гидрохлорида (10,1 г, 34,0 ммоль, 1 экв.) в воде (37,5 мл) добавляли конц. HCl (62,5 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь ошелащивали 1N водн. NaOH до pH~14 при 0°C и экстрагировали ДХМ (2×750 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), соевым раствором (400 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения 4-этиламино-4-фенилциклогексанона, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Эту реакцию проводили в другой партии в масштабе 15,1 г, а 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 (PC-1006 и PC-1007).

К раствору 4-этиламино-4-фенилциклогексанона (17 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (250 мл) и воды (200 мл) добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (18,8 г, 195,85 ммоль, 2,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 15 мин. Добавляли KCN (5,09 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.), а полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, осадок отфильтровывали, промывали водой (250 мл), EtOH (300 мл), гексаном (200 мл) и сушили при пониженном давлении для получения цис- и транс смеси 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). ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+ = 288,2$.

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

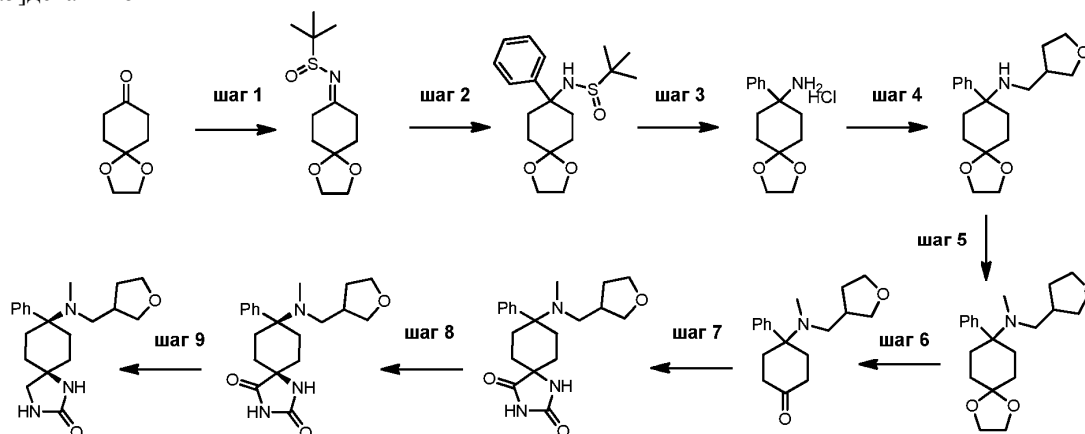
К раствору смеси цис и транс смеси 8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (12 г) в MeOH/ДХМ (1:1 об./об., 960 мл) добавляли раствор L-винной кислоты в MeOH (25 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и держали в холодильнике в течение 16 ч. Твердый материал отфильтровывали и промывали MeOH/ДХМ (1:5, 50 мл) для получения 8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион тартрата (7,5 г) в виде белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в нас. водн. растворе NaHCO_3 (pH~8), а полученную в результате смесь экстрагировали 25% MeOH-ДХМ (2×800 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (300 мл), соевым раствором (300 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель испаряли при пониженном дав-

лении, а остаток растирали в порошок с 20% ДХМ-гексаном для получения *цис*-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона в виде белого твердого вещества. Эту стадию проводили в 2 партиях (12 г и 2,4 г), а выход указан для 2 объединенных партий. Выход: 31,2 % (5,0 г, 17,421 ммоль). ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 288,0$.

Стадия 6: *цис*-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-1008).

К суспензии $LiAlH_4$ (793 мг, 20,905 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли суспензию *цис*-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (2,0 г, 6,968 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 16 ч. Полученную в результате смесь охлаждали до 0°C, гасили нас. водн. раствором Na_2SO_4 (20 мл), перемешивали при КТ в течение 1 ч и фильтровали через целит. Слой целита промывали 15% $MeOH$ -ДХМ (500 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт растирали в порошок с 15% ДХМ-гексаном для получения *цис*-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-1008) (1,6 г, 5,86 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. Выход: 84 % (1,6 г, 5,86 ммоль). ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+ = 274,2$.

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



ПС-1026

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 КТ и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили, по капле добавляя нас. водн. раствор $NaHCO_3$ (500 мл) в течение 30 мин. Органический продукт экстрагировали $EtOAc$ (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме для получения 10 г (неочищенного) 2-метил-N-(1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамида в виде белого твердого вещества (система ТЖХ: 30% этилацетат в гексане; R_f : 0,30).

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

Фенилмагнийевый бромид (1М в ТГФ, 116 мл, 116 ммоль) по капле 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 -10 - 0°C. Завершение реакции отслеживали с помощью ТЖХ. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH_4Cl (50 мл) при 0°C, а органический продукт экстрагировали $EtOAc$ (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш; 40-60% этилацетат в гексане) для получения 6,0 г (46%) 2-метил-N-(8-фенил-1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамида в виде жидкости (система ТЖХ: 70% этилацетат в гексане; R_f : 0,30).

Стадия 3: 8-фенил-1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-амин гидрохлорид.

2N 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 КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток промывали диэтиловым эфиром для получения 3 г (неочищенного) 8-фенил-1,4-диокcаспиро[4.5]декан-8-амин гидрохлорида в виде коричневого твердого вещества (система ТЖХ: 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-амин гидрохлорида (3,0 г, 11,15 ммоль) и тетрагидрофуран-3-карбальдегида (4,46 мл, 22,30 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешива-

ли при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 30°C и добавляли к остатку нас. водн. раствор NaHCO_3 . Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали растворитель при пониженном давлении для получения 3 г (неочищенного) 8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин в виде полутвердого вещества (система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f : 0,22).

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

Цианоборгидрид натрия (1,76 г, 28,39 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин (3,0 г, 9,46 ммоль), 37% формальдегида в воде (7,70 мл, 94,60 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли к остатку нас. водн. раствор 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 в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) для получения 2,50 г (83%) N-метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин в виде полутвердого вещества (система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f : 0,25).

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

5% серную кислоту в воде (25 мл) добавляли к N-метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амину (2,50 г, 7,55 ммоль) при 0°C, а полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NaHCO_3 , а органический продукт экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме для получения 2,0 г (неочищенного) 4-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанона в виде густой жидкости (система ТЖХ: 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 КТ 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 разводили ледяной водой, а органический продукт экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме для получения 1,0 г (неочищенного) 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона в виде твердого вещества (система ТЖХ: 70% этилацетат в гексане; R_f : 0,18).

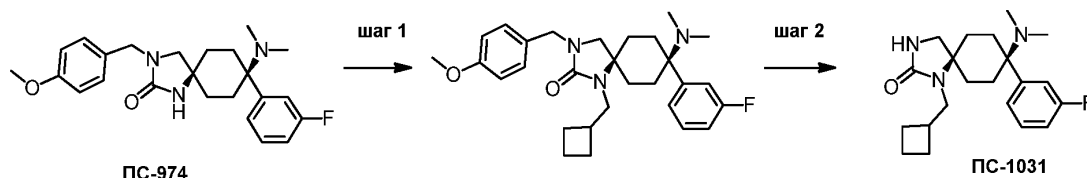
Стадия 8: цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион.

Диастереомерную смесь 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (1,0 г) разделяли с помощью обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ для получения 400 мг изомера 1 (цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона) и 60 мг изомера 2 (транс-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона) и 300 мг смеси обоих изомеров. Условия обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ: подвижная фаза: 10 mM бикарбонат аммония в H_2O /ацетонитриле, 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 (ПС-1026).

LiAlH_4 (1M в ТГФ) (4,48 мл, 4,48 ммоль) добавляли к раствору цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (изомер-1) (0,4 г, 1,12 ммоль) в ТГФ: Et_2O (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 нас. водн. раствором Na_2SO_4 (1000 мл) и фильтровали через целитовую подушку. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) для получения 0,3 г (78%) цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-1026) в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ, R_f : 0,2). ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+ = 344,2$.

Синтез ПС-1031: цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



ПС-974

ПС-1031

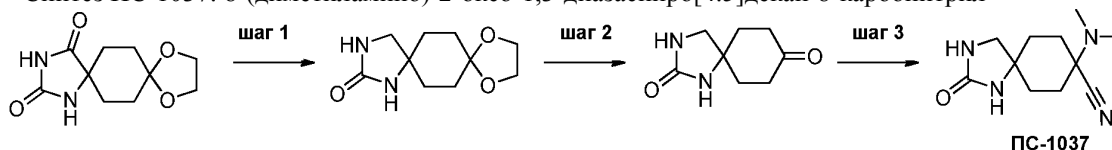
Стадия 1: цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

По аналогии со способом, описанным для ПС-952, цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-974) преобразовывали 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.

По аналогии со способом, описанным для ПС-982, стадия 2, 1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он преобразовывали в 1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-1031).

Синтез ПС-1037: 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил



ПС-1037

Стадия 1: 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-3-он литийалюминийгидрид (2,2 экв., 292 ммоль) суспендировали в ТГФ (400 мл) и охлаждали суспензию до 0°C. Порционно добавляли 8-(диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (В, 75 мг, 0,261 ммоль) (стадия 1 для ПС-965) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C, затем при КТ в течение ночи и затем в течение 2 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, тщательно гасили нас. водн. раствором Na₂SO₄, добавляли EtOAc (400 мл), а полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч, затем оставляли без перемешивания на 2 ч при КТ. Осадок отфильтровывали и промывали EtOAc и MeOH. Полученный в результате твердый остаток суспендировали в метаноле и перемешивали при КТ в течение ночи. Осадок отфильтровывали и утилизировали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток тщательно суспендировали в воде (50 мл) при 40°C, осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении для получения 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-3-она (11,4 г, 41%). Масс: m/z 213,2 (M+H)⁺.

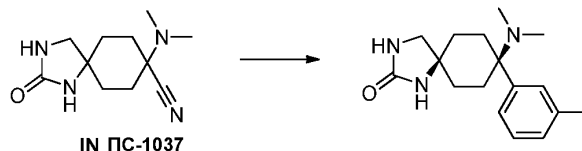
Стадия 2: 1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-дион.

По аналогии со способом, описанным для ПС-1003, стадия 3, 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-3-он обрабатывали конц. водн. HCl для преобразования в 1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-дион. Масс: m/z 169,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (ПС-1037).

По аналогии со способом, описанным для ПС-965, стадия 1, 1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,8-дион обрабатывали диметиламином и цианидом калия для преобразования в 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (ПС-1037). Масс: m/z 223,2 (M+H)⁺.

Синтез ПС-1038: цис-8-(диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он

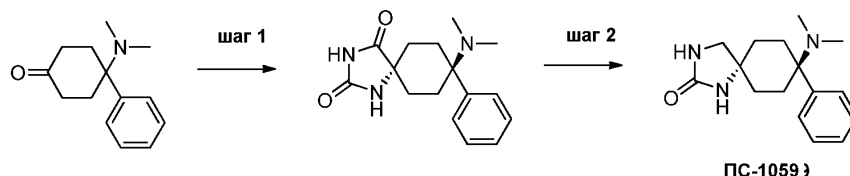


IN ПС-1037

ПС-1038

К суспензии 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (200 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (4 мл) при КТ по капле добавляли 1М бром(м-толил)магний в ТГФ (4 экв., 3,6 ммоль, 3,6 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при КТ. Добавляли дополнительную порцию 1М бром(м-толил)магния в ТГФ (1 экв., 0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем гасили метанолом/водой. К полученной в результате смеси добавляли твердый NH₄Cl и ДХМ и отфильтровывали осадок. Органическую фазу фильтрата отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH, от 100/0 до 65/35) для получения цис-8-(диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-1038) (81 мг, 31%). Масс: m/z 288,2 (M+H)⁺.

Синтез ПС-1059: транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



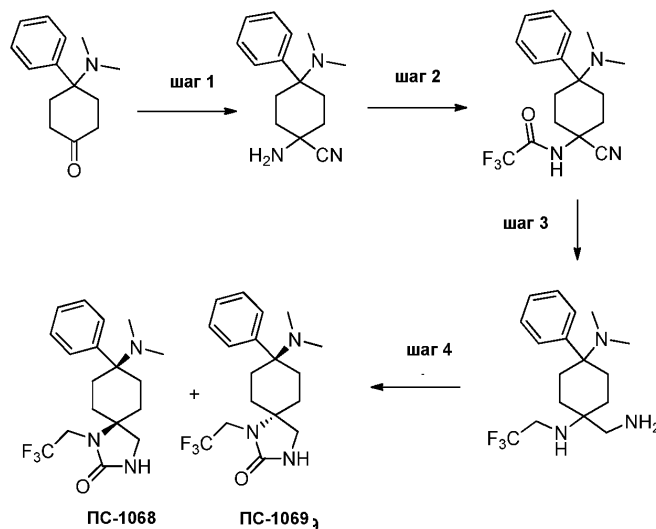
Стадия 1: транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион.

К перемешиваемому 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 КТ 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, затем фильтровали в горячих условиях для получения белого твердого вещества, которое промывали водой (2,5 л), этанолом (1 л) и гексаном (2,5 л). Полученное в результате твердое вещество сушили при пониженном давлении для получения транс-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 некоторого количества партий (~450 г), которые содержали смесь цис- и транс-изомеров. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а полученное в результате твердое вещество фильтровали и промывали водой (1 л) и гексаном (1 л). Твердый материал сушили при пониженном давлении для получения ~100 г смеси цис- и транс-основные) изомеров. Неочищенный материал частично растворяли в горячем MeOH (600 мл) и охлаждали до КТ, фильтровали через спекшуюся воронку, промывали MeOH (200 мл), затем эфиром (150 мл) и сушили для получения 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 (PC-1059).

По аналогии со способом, описанным для PC-976, стадия 2, транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион обрабатывали LiAlH_4 для преобразования в транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (PC-1059). Масс: m/z 274,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Синтез PC-1068 и PC-1069: цис- и транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



Стадия 1: 1-амино-4-диметиламино-4-фенил-циклогексанкарбонитрил.

К перемешиваемому раствору 4-диметиламино-4-фенилциклогексанона (50 г, 230,096 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли NH_4Cl (24,6 г, 460,8 ммоль), а затем NH_4OH (400 мл) при КТ и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Добавляли NaCN (22,5 г, 460,83 ммоль), а полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3×750 мл). Объединенный органический слой промывали водой (750 мл), соевым раствором (750 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с ДХМ/гексаном для получения неочищенного 1-амино-4-диметиламино-4-фенилциклогексанкарбонитрила (50 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,2$ (ММ, расщ. 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 ДИПЭА (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 КТ в течение 16 ч, затем разводили водой (100 мл) и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2×250 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного N-(1-циано-4-диметиламино-

4-фенилциклогексил)-2,2,2-трифторацетамида в виде светло-желтого клейкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 339,9$ (ММ, рассч. 339,36).

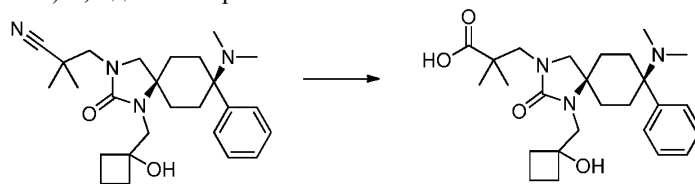
Стадия 3: 1-аминометил-N',N'-диметил-4-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамин.

К суспензии $LiAlH_4$ (4,03 г, 106,19 ммоль, 6,0 экв.) в сухом ТГФ (40 мл) по капле 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 КТ в течение 16 ч, затем гасили нас. водн. раствором Na_2SO_4 при 0°C, добавляли избыток ТГФ, а полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Полученную в результате суспензию фильтровали через целит и промывали фильтровальную лепешку 10% MeOH в ДХМ (150 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения 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 клейкого материала, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 330,0$ (ММ, рассч. 329,40).

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

К раствору 1-аминометил-N',N'-диметил-4-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамина (4,2 г, 12,76 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (60 мл) добавляли KOH (4,29 г, 76,56 ммоль, 6,0 экв.) в воде (120 мл) при 0°C с последующим добавлением $SOCl_2$ (15,6 мл, 44,66 ммоль, 3,5 экв., 20% в толуоле) при 0°C и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь ошелачивали нас. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ для получения цис-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-1068) (1,5 г) (основной изомер, полярное пятно при ТЖХ) и транс-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-1069) в виде минорного изомера (неполярное пятно при ТЖХ) (120 мг, 92,93% методом ВЭЖХ) в виде грязно-белых твердых веществ. цис-изомер: ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 356,2$ (ММ, рассч. = 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) скорость потока АЦН: 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).

Синтез ПС-1075: цис-3-(8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



ПС-790

ПС-1075

Смесь цис-3-[8-диметиламино-1-(1-гидроксициклобутилметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дек-3-ил]-2,2-диметил пропionитрила (ПС-790) (2,8 г, 6,39 ммоль, 1,0 экв.) и NaOH (1,02 г, 25,57 ммоль, 4,0 экв.) в этиленгликоле/воде (3:1; 20 мл) перемешивали при 110°C в течение 36 ч. Реакционную смесь подкисляли водн. $NaHSO_4$, осадок отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; 8% MeOH/ДХМ) для получения цис-3-(8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (1,0 г, 2,188 ммоль, 34%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 458,0$ (ММ, рассч. = 457,61).

Для дополнительных промежуточных соединений синтез по аналогии с ранее описанными способами приведен в следующей таблице. Синтез строительных блоков и промежуточных соединений либо был описан ранее в данной заявке, либо его можно проводить по аналогии с описанными в данном документе способами или способами, известными специалисту в данной области техники. Такой специалист также знает, какие строительные блоки и промежуточные соединения необходимо выбрать для синтеза каждого примера соединения.

Промеж- точное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
ПС-790	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил		ПС-897 Стадия 1	439,3
ПС-791	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-(этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил		ПС-897 Стадия 1	437,3
ПС-792	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил		ПС-897 Стадия 1	413,3
ПС-793	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил		ПС-897 Стадия 1	427,3
ПС-794	ЦИС-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-975	424,3
ПС-796	ЦИС-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)-метил]-8-(3-метокси-пропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-974	390,3
ПС-797	ЦИС-8-(этил-метил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-976	288,2
ПС-894	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-[метил-(2-метил-пропил)-амино]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионовая кислота; соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты		ПС-898	456,3
ПС-895	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионовая кислота; соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты		ПС-898	404,2

ПС-896	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионовая кислота; соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты		ПС-898	418,3
ПС-949	ЦИС-8-диметиламино-1-этил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-984	302,2
ПС-950	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[фенил-метил]-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-952	432,3
ПС-954	4-диметиламино-4-(5-метил-тиофен-2-ил)-циклогексан-1-он		ПС-965	238,1
ПС-955	4-диметиламино-4-тиофен-2-ил-циклогексан-1-он		ПС-965	224,1
ПС-956	1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-оксо-циклогексан-1-карбонитрил		ПС-958	204,1
ПС-957	4-оксо-1-пиразин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрил		ПС-958	202,1
ПС-959	4-диметиламино-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-циклогексан-1-он		ПС-961	222,2
ПС-960	4-диметиламино-4-пиразин-2-ил-циклогексан-1-он		ПС-961	220,1
ПС-962	4-диметиламино-4-(3-метоксифенил)-циклогексан-1-он		ПС-965	248,2

ПС-963	ЦИС-3-бензил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-975	364,2
ПС-964	4-(этил-метил-амино)-4-фенил-циклогексан-1-он		ПС-965	232,2
ПС-967	ЦИС-8-диметиламино-8-[4-(метоксиметил)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-974	454,3
ПС-968	ЦИС-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметил)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-974	454,3
ПС-969	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(4-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-971	478,3
ПС-970	ЦИС-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	424,3
ПС-972	ЦИС-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		SC_2017	424,3
ПС-973	ЦИС-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-974	412,2
ПС-979	ЦИС-8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-984	346,2
ПС-980	ЦИС-8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-984	332,2

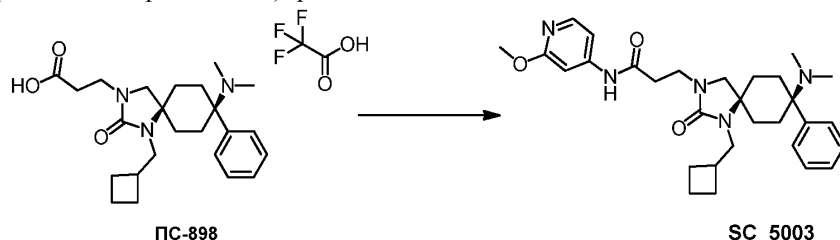
ПС-981	ЦИС-8-диметиламино-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-984	316,2
ПС-983	ЦИС-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-984	328,2
ПС-985	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-(метил-пропил-амино)-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-986	370,3
ПС-993	4-бензил-4-(диметиламино)циклогексанон		ПС-965	232,3
ПС-994	ЦИС-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-976	288,2
ПС-995	ТРАНС-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-976	288,2
ПС-997	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-976	280,1
ПС-998	ТРАНС-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-976	280,1
ПС-999	4-(диметиламино)-4-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)циклогексанон		ПС-965	272,2
ПС-1000	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-976	328,2

ПС-1001	ТРАНС-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-976	328,2
ПС-1009	ТРАНС-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1008	274,2
ПС-1013	ЦИС-3-(1-(циклобутилметил)-2-оксо-8-фенил-8-(пропиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил		SC_5068	437,3
ПС-1024	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-977 (стадия 2)	292,2
ПС-1025	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(4-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-974, ПС-977 (стадия 2)	292,2
ПС-1039	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметокси)фенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1038	358,2
ПС-1040	(ЦИС)-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметил)фенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1038	342,2
ПС-1041	(ЦИС)-8-(диметиламино)-8-(3-метоксифенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1038	304,2
ПС-1042	(ЦИС)-8-(5-хлортиофен-2-ил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1038	314,1
ПС-1043	(ЦИС)-8-(диметиламино)-8-(3-фтор-5-метилфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1038	306,2

ПС-1044	(ЦИС)-8-(3-хлорфенил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1038	308,2
ПС-1047	(ЦИС)-8-(метил(оксетан-3-илметил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1026	330,5
ПС-1061	ТРАНС-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-984	328,2
ПС-1063	ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1031	346,2
ПС-1066	ТРАНС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-987	342,3
ПС-1070	ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1068	360,2
ПС-1074	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он		ПС-1031	376,2

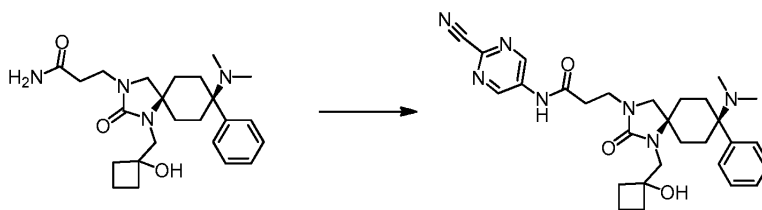
Синтез примеров соединений.

Синтез SC_5003: *цис*-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-4-ил)пропионамид



В сухую пробирку последовательно добавляли 1 мл раствора *цис*-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионовой кислоты трифторацетата (ПС-898) (0,1М в ДХМ), 2 мл раствора 2-метоксипиридин-4-амин (0,2М в ДХМ), 0,07 мл триэтиламина и 0,118 мл ТЗР (1,7М, 50% в этилацетате). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, гасили 3 мл 1М водн. Na₂CO₃ и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали продукт с помощью ВЭЖХ для получения *цис*-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метоксипиридин-4-ил)пропионида (SC_5003). [M+H]⁺ 520,3.

Синтез SC_5022: *цис*-N-(2-цианопиримидин-5-ил)-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионамид

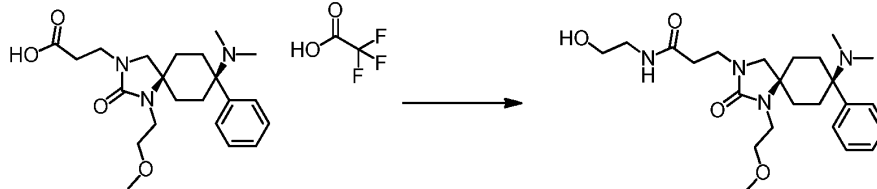


SC_5002

SC_5022

цис-3-[8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионамид (SC_5002) (0,270 г, 0,631 ммоль) растворяли в 1,4 диоксане (30 мл) при КТ и продували азотом. В реакционную смесь добавляли 5-бромпиридин-2-карбонитрил (0,173 г, 0,946 ммоль), Cs_2CO_3 (0,410 г, 1,262 ммоль), Xanthphos (0,055 г, 0,095 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,029 г, 0,032 ммоль), а полученную в результате суспензию снова продували азотом в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч, затем охлаждали до КТ и разводили EtOAc (60 мл). Нерастворимое твердое вещество отфильтровывали, а чистый фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТЖХ, используя 3% MeOH в ДХМ в качестве подвижной фазы для получения 52 мг (15%) цис-N-(2-цианопиримидин-5-ил)-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионамида (SC_5022) в виде грязно-белого твердого вещества (система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f 0,56). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532,3.

Синтез SC_5031: цис-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)пропионамид

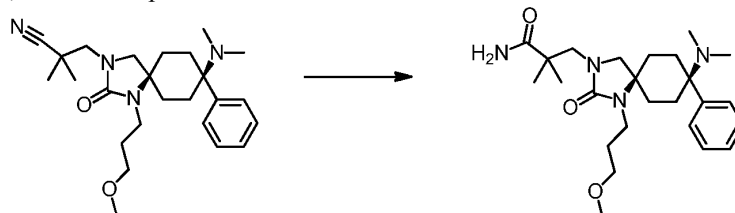


PC-896

SC_5031

50% раствор пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) в этилацетате (0,766 мл, 1,204 ммоль) добавляли к раствору неочищенного цис-3-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионовой кислоты трифторацетата (PC-896) (100 мг, 0,193 ммоль), 2-аминоэтанола (0,035 мл, 0,580 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,167 мл, 0,966 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 4 ч, а затем гасили водой. Органический продукт экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали нас. водн. NaHCO_3 (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения 31 мг цис-3-[8-диметиламино-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)пропионамида (SC_5031) в виде грязно-белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447,3.

Синтез SC_5034: цис-3-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионамид



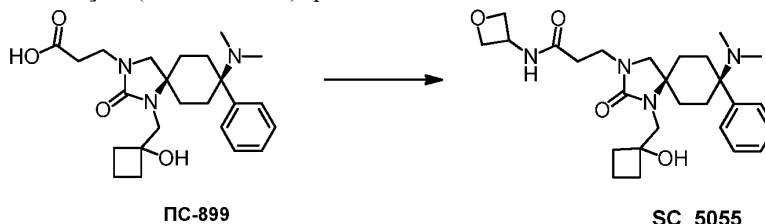
PC-793

SC-5034

30% водн. H_2O_2 (0,2 мл, 0,74 ммоль) добавляли к суспензии цис-3-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионитрила (PC-793) (80 мг, 0,187 ммоль) и K_2CO_3 (52 мг, 0,37 ммоль) в ДМСО при 10-15°C. Полученную в результате реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой, а органический продукт экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТЖХ (2% MeOH в ДХМ) для получения 30 мг цис-3-[8-диметиламино-1-(3-метоксипропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионамида (SC_5034) (25%) в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ, R_f 0,40). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,3.

Синтез SC_5055: цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-

диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)пропионамид

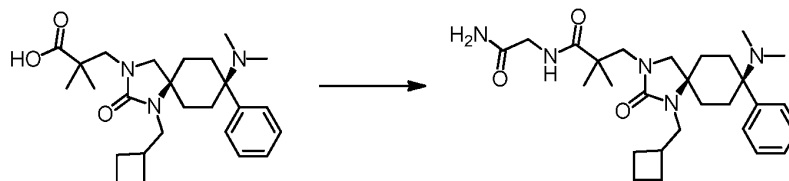


ПС-899

SC_5055

50% раствор пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) в ДМФ (1,1 мл, 1,748 ммоль) добавляли к раствору неочищенного цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионовой кислоты (ПС-899) (300 мг, 0,699 ммоль, неочищенный, с примесью 4-метилбензолсульфоновой кислоты), оксетан-3-амин гидрохлорида (91 мг, 0,839 ммоль) и диизопротилэтиламина (0,51 мл, 2,797 ммоль) в ДМФ (6 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 6 ч, затем гасили водой, а органический продукт экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали нас. водн. NaHCO₃ (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТЖХ, используя 3% метанол в ДХМ в качестве подвижной фазы для получения 140 мг (41%) цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)пропионамида (SC_5055) в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ, R_f: 0,55). [M+H]⁺ 485,3.

Синтез SC_5056: цис-N-(карбамоилметил)-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионамид

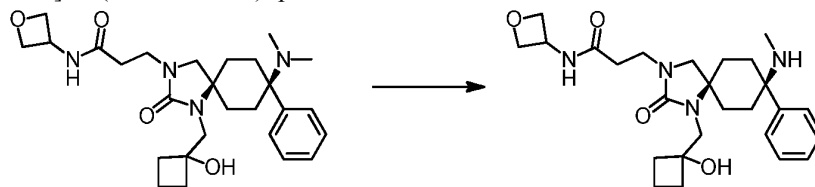


ПС-897

ПС-5056

50% раствор пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) в ДМФ (3,99 мл, 6,27 ммоль) добавляли к раствору цис-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (ПС-897) (1,2 г, 2,51 ммоль), 2-аминоацетамида гидрохлорида (0,41 г, 3,76 ммоль) и диизопротилэтиламина (2,63 мл, 15,06 ммоль) в ДМФ (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой, органический продукт экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обратно-фазовой ВЭЖХ для получения 105 мг цис-N-(карбамоилметил)-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионамида (SC_5056) в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ, R_f: 0,4). [M+H]⁺ 442,3.

Синтез SC_5059: цис-3-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)пропионамид



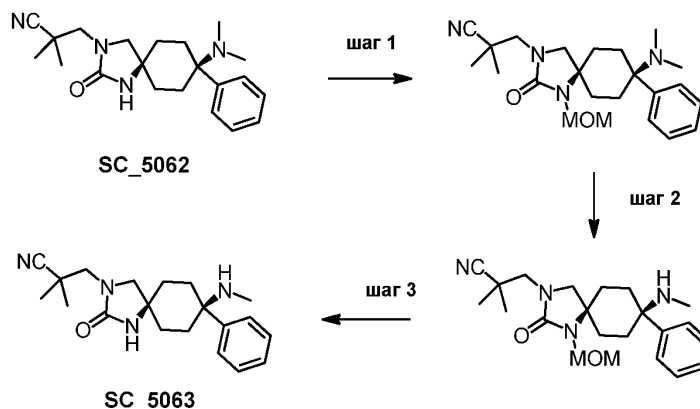
SC_5055

SC_5059

N-йодосукцинимид (104,6 мг, 0,465 ммоль) добавляли к раствору цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)пропионамида (SC_5055) (150 мг, 0,309 ммоль) в смеси ацетонитрила и ТГФ (1:1 об./об., 8 мл) при 0°C, а полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь ошелащивали 2N водн. NaOH до pH~10, а органический продукт экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обратно-фазовой ВЭЖХ для получения 70 мг необходимого продукта в виде соли муравьиной кислоты. Выделенный продукт разводили водой (8 мл) и ошелащивали твердым NaHCO₃. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), объединенный органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме для полу-

чения 60 мг (41%) *цис*-3-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксетан-3-ил)пропионамида (SC_5059) в виде грязно-белого твердого вещества (система ТЖХ: 5% MeOH в ДХМ; R_f : 0,44). $[M+H]^+$ 471,3.

Синтез SC_5063: *цис*-2,2-диметил-3-(8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаннитрил



Стадия 1: *цис*-3-(8-(диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил.

К раствору *цис*-3-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дек-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (SC_5062) (1,8 г, 5,08 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (95%, 366 мг, 15,25 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин при КТ. Раствор метоксиметил хлорида (0,57 мл, 7,62 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли при 0°C, а полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 0,2% MeOH/ДХМ) для получения *цис*-3-(8-(диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (700 мг, 1,75 ммоль, 34%) в виде грязно-белого липкого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$ = 399,3 (ММ, рассч. = 398,54).

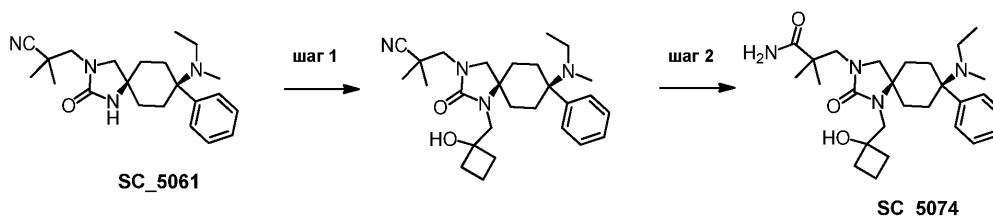
Стадия 2: *цис*-3-(1-(метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил.

К раствору *цис*-3-(8-(диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (700 мг, 1,75 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли N-йодсукцинимид (590 мг, 2,63 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили водой (20 мл) и 1N водн. NaOH (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (40 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения *цис*-3-(1-(метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (350 мг, 0,911 ммоль, 52%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$ = 385,2 (ММ, рассч. = 384,52).

Стадия 3: *цис*-2,2-диметил-3-(8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаннитрил (SC_5063).

К раствору *цис*-3-(1-(метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (400 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли 2М водн. HCl (30 мл) при 0°C и перемешивали смесь при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь ошелачивали 2М водн. NaOH и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения *цис*-2,2-диметил-3-(8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаннитрила (SC_5063) (300 мг, 0,882 ммоль, 84%), который имел степень очистки 95,72% в соответствии с ВЭЖХ. ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$ = 341,27 (ММ, рассч. = 340,46). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,42-7,19 (м, 5H), 6,78 (шир. с, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 1,96-1,85 (м, 7H), 1,66 (шир. с, 2H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,25 (с, 6H).

Синтез SC_5074: *цис*-3-(8-(этил(метил)амино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид



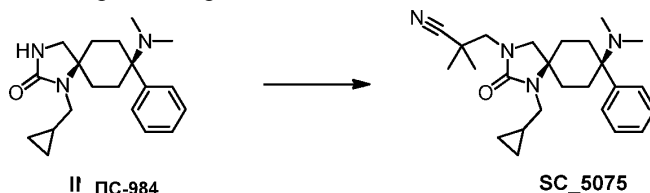
Стадия 1: *цис*-3-(8-(этил(метил)амино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил.

К раствору *цис*-3-(8-(этил(метил)амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (SC_5061) (250 мг, 0,679 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли NaOH (108 мг, 2,716 ммоль, 4,0 экв.) при КТ и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 30 мин. Раствор 1-оксаспиро[2.3]гексана (142 мг, 1,69 ммоль, 2,5 экв.) в ДМСО (1 мл) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч, затем разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 30% этилацетат/гексан) для получения *цис*-3-(8-(этил(метил)амино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (120 мг, 0,265 ммоль, 39%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺ = 453,1 (ММ, рассч. 452,63).

Стадия 2: *цис*-3-(8-(этил(метил)амино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид (SC_5074).

По аналогии со способом, описанным для SC_5034 *цис*-3-(8-(этил(метил)амино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил обрабатывали 30% водн. H₂O₂ в присутствии ДМСО и карбоната калия для преобразования в *цис*-3-(8-(этил(метил)амино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид (SC_5074). Выход: 44% (55 мг, 0,117 ммоль). ЖХ-МС: m/z [M+H]⁺ = 471,1 (ММ, рассч. = 470,65). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,34-7,22 (м, 5H), 7,16 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,20-1,99 (м, 6H), 1,95-1,87 (м, 5H), 1,63-1,61 (м, 1H), 1,43-1,23 (м, 6H), 1,02 (с, 6H), 0,99 (т, 3H, J = 6,94 Гц).

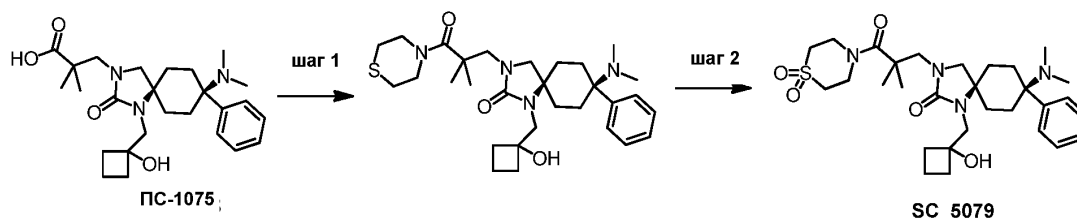
Синтез SC_5075: *цис*-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил



цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (ПС-984) (50 мг, 0,15 ммоль) добавляли к суспензии NaNH (60% в минеральном масле, 18 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (5 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 5 мин. 2-Циано-2-метилпропил 4-метилбензолсульфонат (113 мг, 0,45 ммоль) добавляли при 0°C и продолжали перемешивание при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой, а органический продукт экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

Вышеописанную реакцию повторяли с 300 мг *цис*-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (ПС-984). Обе партии реакций объединяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 100-200 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) для получения продукта, который дополнительно очищали с помощью обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ для получения 41 мг (16%) *цис*-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (SC_5075) в виде грязно-белого твердого вещества. (Система ТЖХ: 10% MeOH в ДХМ; R_f 0,40). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 3,38 (с, 2H), 3,22 (с, 2H), 2,94 (д, 2H), 2,71-2,68 (м, 2H), 2,18 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,42-1,30 (м, 4H), 1,26 (с, 6H), 0,93-0,92 (м, 1H), 0,48-0,44 (м, 2H), 0,28-0,24 (м, 2H). [M+H]⁺ 471,3.

Синтез SC_5079: *цис*-8-(диметиламино)-3-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2,2-диметил-3-оксопропил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он



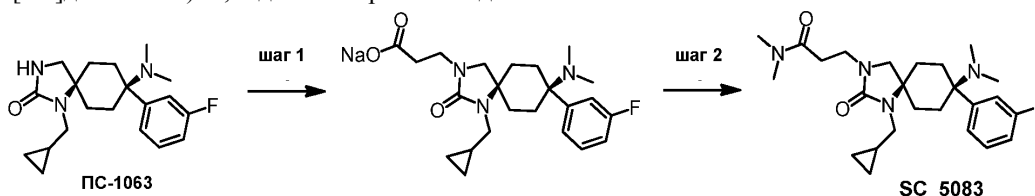
Стадия 1: цис-3-(2,2-диметил-3-оксо-3-тиоморфолинопропил)-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.

К раствору цис-3-[8-диметиламино-1-(1-гидроксициклобутилметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дек-3-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (PC-1075) (250 мг, 0,55 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ДИПЭА (0,29 мл, 1,65 ммоль, 3,0 экв.), НАТУ (209 мг, 0,55 ммоль, 1,0 экв.) и тиоморфолин (83 мкл, 0,82 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, разводили ДХМ (100 мл), промывали водой (50 мл), нас. водн. NaHCO_3 (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; 3% MeOH в ДХМ) для получения цис-8-диметиламино-3-(2,2-диметил-3-оксо-3-тиоморфолин-4-ил-пропил)-1-(1-гидроксициклобутилметил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (220 мг, 0,40 ммоль, 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+$ = 543,3 (ММ, рассч. = 542,78).

Стадия 2: цис-8-(диметиламино)-3-(3-(1,1-диоксидотиоморфолин-2-ил)-2,2-диметил-3-оксопропил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (SC_5079).

К раствору цис-8-диметиламино-3-(2,2-диметил-3-оксо-3-тиоморфолин-4-ил-пропил)-1-(1-гидроксициклобутилметил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (270 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне/ТГФ/ H_2O (40 мл, 6/1/1 об./об./об.) добавляли оксон (615 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, гасили нас. водн. раствором Na_2SO_3 , разводили EtOAc (150 мл) и промывали нас. водн. NaHCO_3 (75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; 4% MeOH в ДХМ) для получения цис-8-диметиламино-3-[3-(1,1-диоксо-1,6-тиоморфолин-4-ил)-2,2-диметил-3-оксопропил]-1-(1-гидроксициклобутилметил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (SC_5079) (100 мг, 0,17 ммоль, 34%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,37-7,25 (м, 5H), 5,91 (с, 1H), 3,92 (шир. с, 4H), 3,28 (шир. с, 4H), 3,13 (шир. с, 4H), 3,07 (с, 2H), 2,64 (д, 2H, $J = 13,44$ Гц), 2,07-2,00 (м, 4H), 1,96 (с, 6H), 1,87-1,85 (м, 2H), 1,61-1,64 (м, 1H), 1,40-1,30 (м, 5H), 1,19 (с, 6H). ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+$ = 575,1 (ММ, рассч. = 574,78).

Синтез SC_5083: цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N,N-диметилпропанамид



Стадия 1: цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат натрия.

К раствору цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (PC-1063) (100 мг, 0,29 ммоль) в сухом ТГФ (2,4 мл), охлажденном до 0°C, добавляли трет-бутоксид калия (1,5 экв., 0,43 ммоль, 49 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и по капле добавляли метил 3-бромпропионат (1,2 экв., 0,35 ммоль, 38 мкл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и добавляли новые порции метил 3-бромпропионата (1,2 экв., 0,35 ммоль, 38 мкл) и трет-бутоксид калия (1,5 экв., 0,43 ммоль, 49 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ, гасили нас. водн. раствором NaHCO_3 и затем экстрагировали ДХМ (2×). К объединенной органической фазе добавляли 2 мл 2М водн. NaOH , полученную в результате смесь интенсивно перемешивали в течение ночи при КТ и затем концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата натрия (60 мг, 50 %), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+$ = 418,3 (ММ, рассч. 417,3).

Стадия 2: цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N,N-диметилпропанамид (SC_5083).

К раствору цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата натрия (60 мг, 0,144 ммоль, 60 мг) и N-метилметанамина (8 экв., 1,15 ммоль, 2М в ТГФ, 0,57 мл) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида ≥ 50 мас.%. в

EtOAc (2 экв., 0,29 ммоль, 0,17 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем гасили нас. водн. NaHCO_3 (2 мл) и разводили EtOAc. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент элюента ДХМ/MeOH) для получения цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-N,N-диметилпропанамида (SC_5083) (25 мг, 39%).

ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445,3$ (ММ, расч. = 444,29). ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 7,40 (тд, 1H), 7,21-7,05 (м, 3H), 3,27 (т, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,91 (д, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,67-2,55 (м, 2H), 2,47 (т, 2H), 2,13 (ддд, 2H), 1,99 (с, 6H), 1,43-1,21 (м, 4H), 0,92 (ддт, 1H), 0,49-0,41 (м, 2H), 0,30-0,21 (м, 2H).

Для дополнительных промежуточных соединений последняя стадия синтеза по аналогии с ранее описанными способами приведена в следующей таблице. Синтез строительных блоков и промежуточных соединений либо был описан ранее в данной заявке, либо его можно проводить по аналогии с описанными в данном документе способами или способами, известными специалисту в данной области техники. Такой специалист также знает, какие строительные блоки и промежуточные соединения необходимо выбрать для синтеза каждого примера соединения.

Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
SC_5001	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридазин-3-ил-пропионамид	ПС 899	пиридазин-3-амин	SC_5055	507,3
SC_5002	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионамид	ПС 899	NH_4Cl	SC_5055	429,3
SC_5004	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метокси-пиридин-3-ил)-пропионамид	ПС 998	6-метоксипиридин-3-амин	SC_5003	520,3
SC_5005	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(3-метокси-пиридин-4-ил)-пропионамид	ПС 998	3-метоксипиридин-4-амин	SC_5003	520,3
SC_5006	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метокси-пиридазин-3-ил)-пропионамид	ПС 998	6-метоксипиридазин-3-амин	SC_5003	521,3
SC_5007	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метилсульфонил-пиридин-2-ил)-пропионамид	ПС 998	5-(метилсульфонил)пиридин-2-амин	SC_5003	568,3
SC_5008	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(5-метокси-пиридин-2-ил)-пропионамид	ПС 998	5-метоксипиридин-2-амин	SC_5003	520,3
SC_5009	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метилсульфонил-пиридин-3-ил)-пропионамид	ПС 998	6-(метилсульфонил)пиридин-3-амин	SC_5003	568,3
SC_5010	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метокси-пиразин-2-ил)-пропионамид	ПС 998	6-метоксипиразин-2-амин	SC_5003	521,3
SC_5011	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метокси-пиридин-2-ил)-пропионамид	ПС 998	4-метоксипиридин-2-амин	SC_5003	520,3
SC_5012	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксазол-5-ил-метил)-пропионамид	ПС 998	оксазол-5-ил-метанамина	SC_5003	494,3
SC_5013	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(оксазол-2-ил-метил)-пропионамид	ПС 998	оксазол-2-ил-метанамина	SC_5003	494,3
SC_5014	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-3-[3-[3,4-дигидрокси-пиперидин-1-ил]-3-оксо-пропил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	ПС 998	пиперидин-3,4-диол	SC_5003	513,3
SC_5015	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-3-[3-[3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-оксо-пропил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	ПС 998	пирролидин-3,4-диол	SC_5003	499,3
SC_5016	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-3-[3-[(3S,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-оксо-пропил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	ПС 998	(3S,4R)-пирролидин-3,4-диол	SC_5003	499,3
SC_5017	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[3-(3-гидрокси-пиперидин-1-ил)-3-оксо-пропил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	ПС 998	пиперидин-3-ол	SC_5003	497,3
SC_5018	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-	ПС 998	1-(аминометил)циклобутанол	SC_5003	497,3

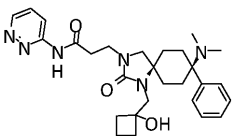
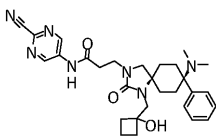
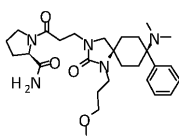
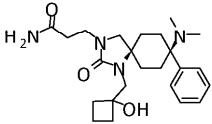
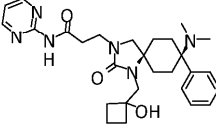
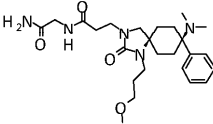
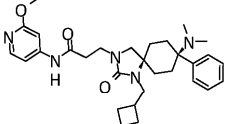
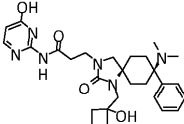
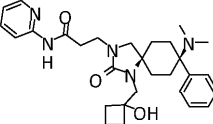
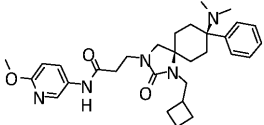
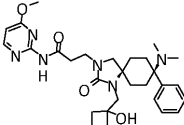
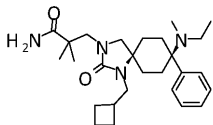
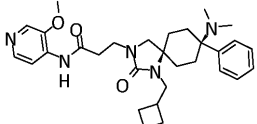
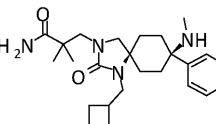
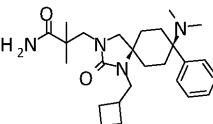
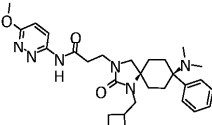
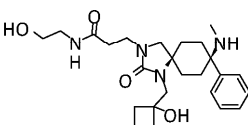
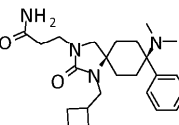
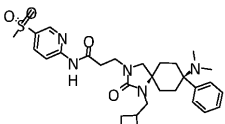
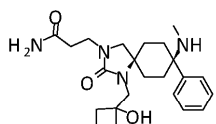
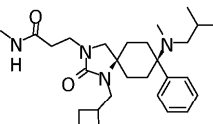
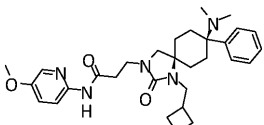
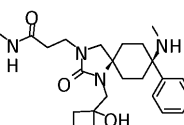
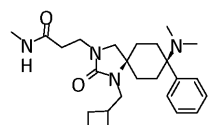
	пропионамид				
SC_5019	ЦИС-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[3-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	ПС 998	5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин	SC_5003	520,3
SC_5020	ЦИС-3-[3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропаноиламино]-N,N-диметил-пропионамид	ПС 998	3-амино-N,N-диметилпропанамид	SC_5003	512,4
SC_5023	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-2-ил-пропионамид	SC_5002	2-бромпиримидин	SC_5022	507,3
SC_5024	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-гидрокси-пиримидин-2-ил)-пропионамид	ПС-899	2-аминопиримидин-4(3Н)-он	SC_5055	523,3
SC_5025	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(4-метокси-пиримидин-2-ил)-пропионамид	SC_5002	2-бром-4-метоксипиримидин	SC_5022	537,3
SC_5026	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	SC_5046	---	SC_5059	427,3
SC_5027	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-пропионамид	SC_5054	---	SC_5059	459,3
SC_5028	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионамид	SC_5002	---	SC_5059	415,3
SC_5029	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамид	SC_5052	---	SC_5059	429,3
SC_5030	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридазин-3-ил-пропионамид	SC_5001	---	SC_5059	493,3
SC_5032	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамид	ПС 896	метиламин	SC_5031	417,3
SC_5033	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-5-ил-пропионамид	ПС 896	пиримидин-5-амин	SC_5031	481,3
SC_5035	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	ПС-792	---	SC_5034	431,3
SC_5036	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-3-ил-пропионамид	ПС 899	пиридин-3-амин	SC_5055	506,3
SC_5037	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-4-ил-пропионамид	ПС 899	пиридин-4-амин	SC_5055	506,3
SC_5038	ЦИС-2-[3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропаноиламино]-2-метил-пропионамид	ПС 896	2-амино-2-метилпропанамид	SC_5031	502,3
SC_5039	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метилсульфонил-этил)-пропионамид	ПС 896	2-(метилсульфонил)этанамин	SC_5031	523,3
SC_5040	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-пропионамид	ПС 896	2-аминоэтанол	SC_5031	461,3
SC_5041	ЦИС-8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-3-[3-оксо-3-(3-оксо-пиперазин-1-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-2-он	ПС 896	пиперазин-2-он	SC_5031	500,3
SC_5042	ЦИС-(2R)-1-[3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропаноил]-пирролидин-2-карбоксикислотный амид	ПС 896	(R)-пирролидин-2-карбоксамид	SC_5031	514,3
SC_5043	ЦИС-N-(карбамоил-метил)-3-[8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионамид	ПС 896	2-аминоацетамид	SC_5031	474,3
SC_5044	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридин-2-ил-пропионамид	ПС 899	пиридин-2-амин	SC_5055	506,3
SC_5045	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-(этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	ПС-791	---	SC_5034	455,3
SC_5046	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	Продукт ПС-897, стадия 1	---	SC_5034	441,3
SC_5047	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-пропионамид	ПС-898	NH ₄ Cl	SC_5031	413,3
SC_5048	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-метил-(2-метил-пропил)-амино]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамид	ПС 894	метиламин	SC_5031	469,4
SC_5049	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамид	ПС 898	метиламин	SC_5031	427,3
SC_5051	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиримидин-5-ил-пропионамид	ПС 899	пиримидин-5-амин	SC_5055	507,3
SC_5052	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-метил-пропионамид	ПС 899	метиламин	SC_5055	443,3
SC_5053	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метокси-этил)-пропионамид	ПС 899	2-метоксиэтанамин	SC_5055	487,3
SC_5054	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-пропионамид	ПС 899	2-аминоэтанол	SC_5055	473,3
SC_5057	ЦИС-N-(карбамоил-метил)-3-[1-(циклобутил-метил)-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	SC_5056	---	SC_5059	484,3
SC_5058	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	ПС-790	---	SC_5034	457,3
SC_5060	ЦИС-3-[1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-diazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	SC_5058	---	SC_5059	443,3

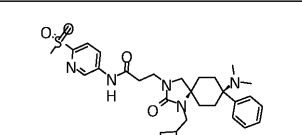
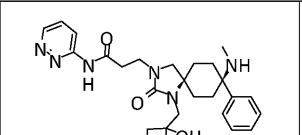
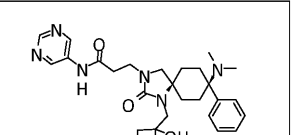
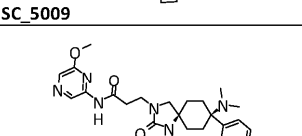
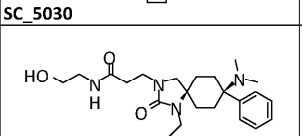
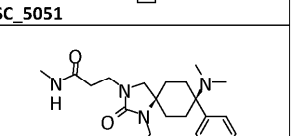
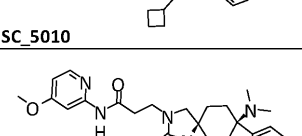
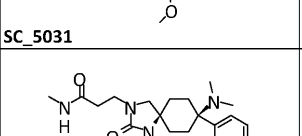
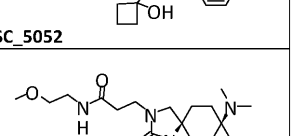
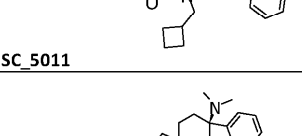
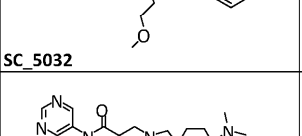
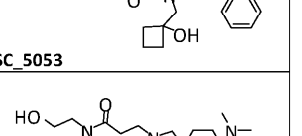
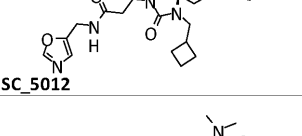
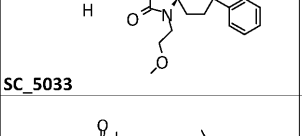
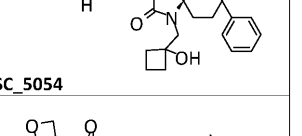
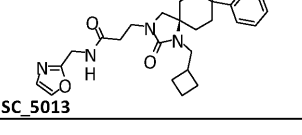
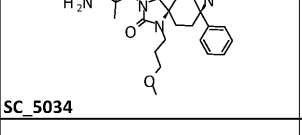
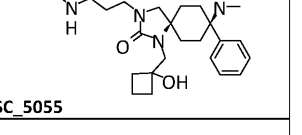
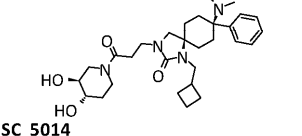
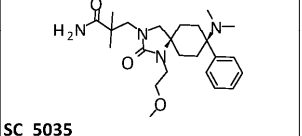
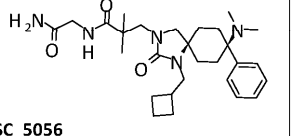
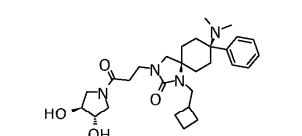
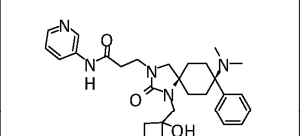
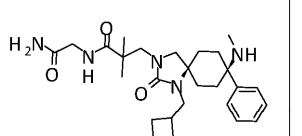
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	Данные ¹ H NMR	m/z (M+H) ⁺
SC_5061*	ЦИС-3-[8-(этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	PC-797	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил	стадия 1 для PC-897	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц, при 100 °C), δ (м. д.) = 7,34-7,21 (м, 5H), 6,70 (шир. с, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,32-2,24 (м, 4H), 2,06 (с, 3H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,45-1,37 (шир. с, 2H), 1,27 (с, 6H), 0,93 (т, 3H, J = 6,8 Гц).	369,2
SC_5062*	ЦИС-3-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионитрил	PC-976	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил	стадия 1 для PC-897	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,35-7,24 (м, 5H), 7,03 (шир. с, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,32 (шир. с, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,82 (шир. с, 4H), 1,38 (шир. с, 2H), 1,24 (с, 6H).	355,2
SC_5064	ЦИС-3-[8-(этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	SC_5061		SC_5034	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,33-7,22 (м, 5H), 7,14 (шир. с, 1H), 6,83-6,79 (м, 2H), 3,07 (с, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,32 (шир. с, 2H), 2,11 (шир. с, 2H), 1,96 (с, 3H), 1,78-1,69 (м, 4H), 1,31 (шир. с, 2H), 0,99 (с, 6H), 0,90 (т, 3H, J = 6,66 Гц).	387,5
SC_5065*	ЦИС-3-[8-(этил-метил-амино)-1-метил-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	SC_5061	метилйодид	стадия 1 для PC-953	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,34-7,22 (м, 5H), 3,38 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,71-2,64 (м, 5H), 2,19-2,16 (м, 4H), 1,96 (с, 3H), 1,37-1,30 (м, 4H), 1,25 (с, 6H), 0,98 (т, 3H, J = 6,48 Гц).	383,2
SC_5066	ЦИС-3-[8-(этил-метил-амино)-1-метил-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	SC_5065		SC_5034	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,34-7,23 (м, 5H), 7,15 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,13 (с, 4H), 2,67-2,60 (м, 5H), 2,12-2,09 (м, 4H), 1,95 (с, 3H), 1,33-1,25 (м, 4H), 1,01-0,97 (м, 9H).	401,2
SC_5067	ЦИС-2,2-диметил-3-(8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-пропионамид	SC_5063		SC_5034	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,42 (д, 2H, J = 8), 7,33-7,29 (т, 2H, J = 8), 7,19-7,15 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,51 (шир. с, 1H), 3,12-3,09 (м, 4H), 1,90-1,83 (м, 7H), 1,74-1,69 (м, 2H), 1,41-1,38 (д, 2H, J = 12), 1,01 (с, 6H).	358,48
SC_5068*	ЦИС-3-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионитрил	PC-1008	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил	стадия 1 для PC-897	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,42 (д, 2H, J = 7,32 Гц), 7,30 (т, 2H, J = 7,20 Гц), 7,17 (т, 1H, J = 7,12 Гц), 6,78 (с, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,05 (м, 7H), 1,67-1,43 (м, 4H), 1,25 (с, 6H), 0,91 (т, 3H, J = 6,78 Гц).	355,1
SC_5069	ЦИС-3-(8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамид	SC_5068		SC_5034	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц, при 100 °C), δ (м. д.) = 7,45 (д, 2H, J = 6,52 Гц), 7,32 (т, 2H, J = 7,2 Гц), 7,21 (т, 1H, J = 6,66 Гц), 6,64 (шир. с, 2H), 6,18 (с, 1H), 3,16 (с, 4H), 2,19 (шир. с, 2H), 1,91-1,79 (м, 6H), 1,44 (шир. с, 2H), 1,07 (с, 6H), 0,95 (т, 3H, J = 6,62 Гц).	373,0
SC_5070	ЦИС-3-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамид	SC_5062		SC_5034	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,39 – 7,29 (м, 4H), 7,29 – 7,22 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,09 (с, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,40 – 2,21 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,82 – 1,74 (м, 2H), 1,74 – 1,61 (м, 2H), 1,37 – 1,29 (м, 2H), 1,01 (с, 6H).	373,3
SC_5071	ЦИС-3-[1-(циклобутил-метил)-8-этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	SC_5068	циклобутилметилбромид	стадия 1 для PC-953 (для стадии 1), SC_5034 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,42 (д, 2H, J = 7,48 Гц), 7,30 (т, 2H, J = 7,32 Гц), 7,19-7,14 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 3,12 (с, 4H), 3,05 (д, 2H, J = 7,08 Гц), 2,14-2,03 (м, 4H), 1,95-1,88 (м, 4H), 1,79-1,66 (м, 4H), 1,53-1,25 (м, 4H), 1,01 (с, 6H), 0,95 (т, 3H).	441,0
SC_5072	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-(оксетан-3-ил-метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	SC_5062	сложный оксетан-3-илметилэфир толуол-4-сульфоновой кислоты	стадия 1 для PC-953 (для стадии 1), SC_5034 (для стадии 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,37-7,24 (м, 5H), 7,14 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,62-4,58 (м, 2H), 4,35 (т, 2H, J = 6,02 Гц), 3,29 (д, 2H, J = 7,28 Гц), 3,14-3,08 (м, 5H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 8H), 1,33-1,22 (м, 4H), 1,00 (с, 6H).	443,3
SC_5073	ЦИС-3-[1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	SC_5075		SC_5034	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,35-7,25 (м, 5H), 7,15 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,13 (с, 4H), 2,90 (д, 2H, J = 6,32 Гц), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 2H), 1,98 (с, 6H), 1,36-1,23 (м, 4H), 1,01(с, 6H), 0,91 (м, 1H), 0,44 (д, 2H, J = 6,84 Гц), 0,24 (д, 2H, J = 4,08 Гц).	427,4
SC_5076	ЦИС-8-диметиламино-3-(2,2-диметил-3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-2-он	PC-1075	морфолин	SC_5031		527,5
SC_5077	ЦИС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-2,2-диметил-пропионамид	PC-1075	2-аминоэтанол	SC_5031	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц при 100 °C), δ (м. д.) = 7,33-7,18 (м, 6H), 5,66 (шир. с, 1H), 4,19 (шир. с, 1H), 3,40 (шир. с, 2H), 3,25-3,22 (м, 4H), 3,13 (шир. с, 4H), 2,62-2,59 (м, 2H), 2,10-2,05 (м, 9H), 1,91-1,89 (м, 2H), 1,70-1,66 (м, 2H), 1,41-1,28 (м, 4H), 1,09 (с, 6H).	501,2
SC_5078	ЦИС-3-[1-(1-циано-циклобутил)-метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазапиро[4.5]декан-	SC_5062	сложный 1-циано-циклобутилметил	стадия 1 для PC-953 (для стадии 1),	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,37-7,31 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,17 (с, 4H), 2,69-2,65 (д, 2H), 2,45-2,38 (м, 2H), 2,35-2,28 (м, 2H), 2,0-	466,2

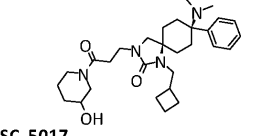
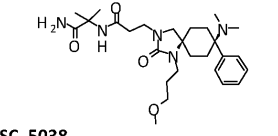
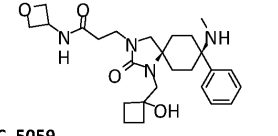
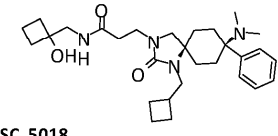
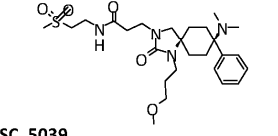
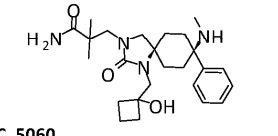
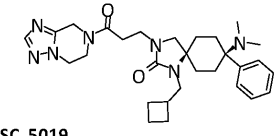
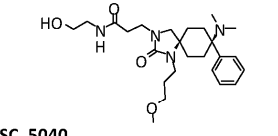
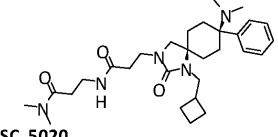
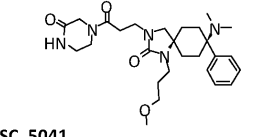
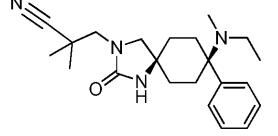
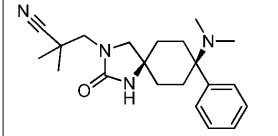
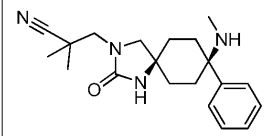
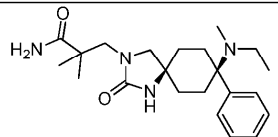
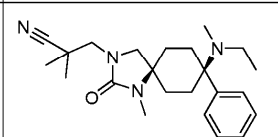
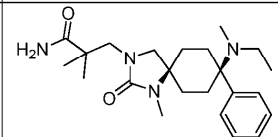
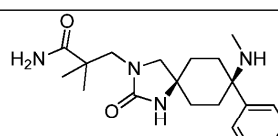
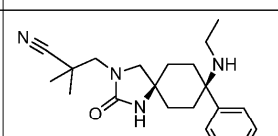
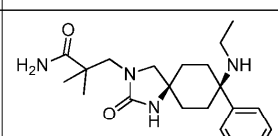
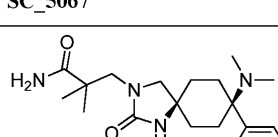
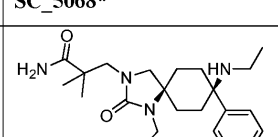
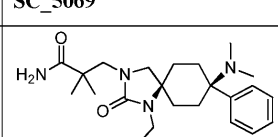
	3-ил]-2,2-диметил-пропионамида		тилэфир толуол-4- сульфоновой кислоты	SC_5034 (для стадии 2)	1,95 (м, 10H), 1,41-1,38 (д, 2H), 1,30-1,23 (т, 2H), 1,02 (с, 6H).	
SC_5080*	ТРАНС-3-[1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	ПС-1059	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил (стадия 1), циклопропил метилбромид (стадия 2)	стадия 1 для ПС-897 (для стадии 1), стадия 1 для ПС-953 (для стадии 2)	¹ H ЯМР при 20°C (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,44-7,28 (м, 5H), 3,46 (с, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,72-2,66 (м, 2H), 2,57-2,55 (м, 2H), 1,91 (с, 6H), 1,55-1,45 (м, 6H), 1,27 (с, 6H), 0,51 (шир. с, 1H), 0,19-0,14 (м, 2H), (-0,22)-(-0,26) (м, 2H).	409,2
SC_5081	ТРАНС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	ПС-1059	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил (стадия 1), 1-оксапи́ро[2.3]гексан (стадия 2)	стадия 1 для ПС-897 (для стадии 1), SC_5074 (для стадий 2 и 3)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,43-7,27 (м, 5H), 7,21 (шир. с, 1H), 7,05 (шир. с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,67-2,65 (шир. с, 2H), 2,55 (с, 2H), 1,91 (с, 6H), 1,73-1,68 (м, 4H), 1,48-1,34 (м, 7H), 1,04 (с, 6H), 0,90-0,83 (м, 1H).	457,2
SC_5082	ТРАНС-3-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионамид	ПС-1061	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил (стадия 1)	стадия 1 для ПС-897 (для стадии 1), SC_5034 (для стадии 2)	¹ H ЯМР при 100°C (ДМСО-d ₆ , 400 МГц), δ (м. д.) = 7,37-7,25 (м, 5H), 6,68 (шир. с, 2H), 6,30 (шир. с, 1H), 3,22 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,16 (шир. с, 2H), 1,99 (шир. с, 8H), 1,70-1,68 (м, 2H), 1,43-1,38 (м, 2H), 1,09 (с, 6H).	373,3
SC_5084	ЦИС-3-[1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионамид	ПС-1031	2-циано-2-метилпропил 4-метилбензолс ульфонат (стадия 1)	SC_5075 (стадия 1), SC_5034 (стадия 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,41-7,36 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 4H), 6,89 (шир. с, 1H), 3,14 (с, 4H), 2,90 (д, 2H), 2,64 (д, 2H), 2,11 (т, 2H), 1,98 (с, 6H), 1,34 (д, 2H), 1,27 (т, 2H), 1,02 (с, 6H), 0,93-0,88 (м, 1H), 0,47-0,42 (м, 2H), 0,26-0,22 (м, 2H).	445,3
SC_5085	ЦИС-1-((1-(циклопропил-метил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)метил)циклопропанкарбоксами д	ПС-983	(1-цианоциклопропил)метил 4-метилбензолс ульфонат (стадия 1)	стадия 1 для ПС-897 (для стадии 1), SC_5034 (для стадии 2)		425,3
SC_5086	ЦИС-3-((1-(циклопропил-метил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)метил)оксестан-3-карбоксами д	ПС-983	(3-цианооксестан-3-ил)метил 4-метилбензолс ульфонат (стадия 1)	стадия 1 для ПС-897 (для стадии 1), SC_5034 (для стадии 2)		441,3
SC_5087	ЦИС-3-(1-(циклопропил-метил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропанами д	SC_5073		стадия 2 для SC_5063		413,3
SC_5088	ЦИС-3-(1-(циклопропил-метил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)-пропанами д	ПС-983	3-бромпропан нитрил	стадия 1 для ПС-897 (для стадии 1), SC_5034 (для стадии 2)		
SC_5089	ЦИС-3-(8-(диметиламино)-1-((1-фторциклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропанами д	ПС-976	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил (стадия 1), (1-фторциклопропил)метил 4-метилбензолс ульфонат (стадия 2), H ₂ O ₂ нитрильный гидролиз (стадия 3)	стадия 1 для ПС-897 (для стадии 1), стадия 1 для ПС-953 (для стадии 2), SC_5034 (для стадии 3)		

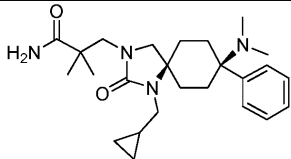
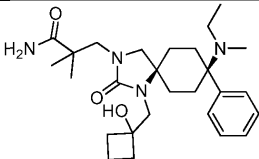
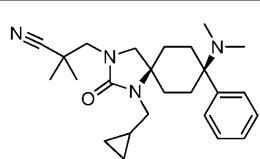
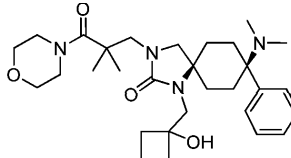
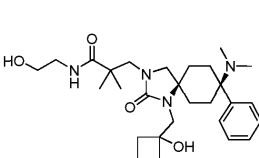
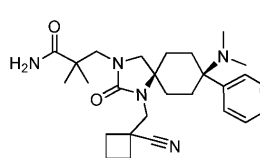
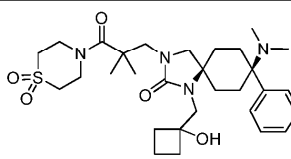
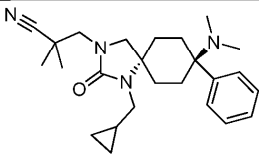
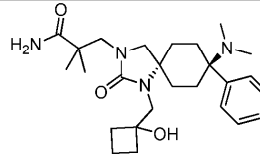
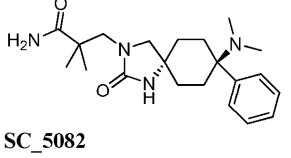
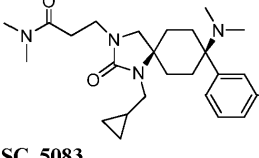
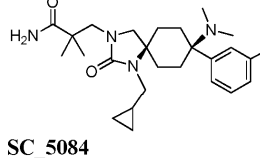
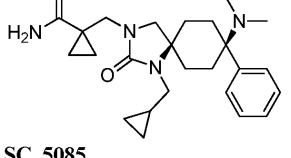
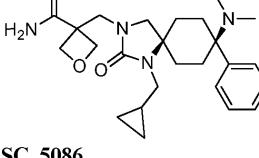
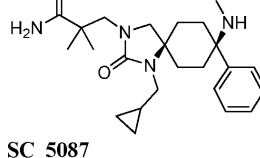
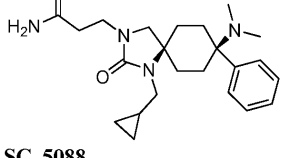
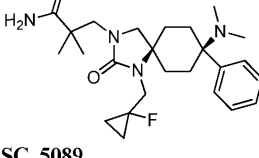
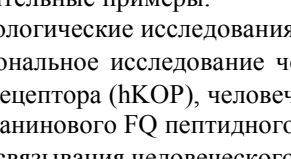
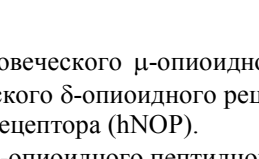
*сравнительные примеры.

Химические структуры приведенных в качестве примеров соединений показаны в следующей таблице:

 SC_5001	 SC_5022	 SC_5042
 SC_5002	 SC_5023	 SC_5043
 SC_5003	 SC_5024	 SC_5044
 SC_5004	 SC_5025	 SC_5045
 SC_5005	 SC_5026	 SC_5046
 SC_5006	 SC_5027	 SC_5047
 SC_5007	 SC_5028	 SC_5048
 SC_5008	 SC_5029	 SC_5049

 SC_5009	 SC_5030	 SC_5051
 SC_5010	 SC_5031	 SC_5052
 SC_5011	 SC_5032	 SC_5053
 SC_5012	 SC_5033	 SC_5054
 SC_5013	 SC_5034	 SC_5055
 SC_5014	 SC_5035	 SC_5056
 SC_5015	 SC_5036	 SC_5057
 SC_5016	 SC_5037	 SC_5058

 SC_5017	 SC_5038	 SC_5059
 SC_5018	 SC_5039	 SC_5060
 SC_5019	 SC_5040	
 SC_5020	 SC_5041	
 SC_5061*	 SC_5062*	 SC_5063*
 SC_5064	 SC_5065*	 SC_5066
 SC_5067	 SC_5068*	 SC_5069
 SC_5070	 SC_5071	 SC_5072

 SC_5070	 SC_5071	 SC_5072
 SC_5073	 SC_5074	 SC_5075*
 SC_5076	 SC_5077	 SC_5078
 SC_5079	 SC_5080*	 SC_5081
 SC_5082	 SC_5083	 SC_5084
 SC_5085	 SC_5086	 SC_5087
 SC_5088	 SC_5089	

* сравнительные примеры.

Фармакологические исследования.

Функциональное исследование человеческого μ -опиоидного рецептора (hMOP), человеческого κ -опиоидного рецептора (hKOP), человеческого δ -опиоидного рецептора (hDOP) и человеческого ноцицептивного/орфанинового FQ пептидного рецептора (hNOP).

Анализ связывания человеческого μ -опиоидного пептидного рецептора (hMOP).

Анализ связывания рецептора hMOP проводили в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ сближения), используя аналитический буфер 50 mM Трис-HCl (pH 7,4), дополненный 0,052 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich Co. St. Louis. MO). Конечный аналитический объем (250 мкл/лунка) содержал 1 nM [N-аллил-2,3- 3 H]налоксона в качестве лиганда (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. USA) и любое исследуемое соединение в серийном разведении или 25 мкМ немеченого налоксона для определения неспецифического связывания. Исследуемое соединение разводили 25% ДМСО в H_2O для получения конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализ начинали, добавляя покрытые агглютинином из проростков пшеницы SPA-гранулы (GE Healthcare UK Ltd. Buckinghamshire, UK), которые были предварительно нагружены hMOP-рецепторными мембранами (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. США). После инкубации в течение 90 мин при КТ и центрифугирования в течение 20 мин при 500 об/мин измеряли уровень сигнала посредством β -счетчика 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac. Turku. Finland). Значения полумаксимальной ингибиторной концентрации (IC₅₀), отображающие 50% смещение связывания [3 H]налоксон-специфического рецептора, рассчитывали с помощью анализа нелинейной регрессии, а K_i-значения рассчитывали, используя уравнение Ченга-Прусоффа

(Cheng and Prusoff, 1973).

Анализ связывания человеческого κ -опиоидного пептидного рецептора (hKOP).

Анализ связывания рецептора hKOP проводят в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ сближения), используя аналитический буфер 50 мМ Трис-HCl (pH 7,4), дополненный 0,076 мкг БСА/мл. Конечный аналитический объем 250 мкл на лунку содержит 2 нМ [^3H]U69,593 в качестве лиганда и любое исследуемое соединение в серийном разведении или 100 мкМ немеченого налоксона для определения неспецифического связывания. Исследуемое соединение разводят 25% ДМСО в H_2O для получения конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служит в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализ начинают, добавляя покрытые агглютинином из проростков пшеницы SPA-гранулы (1 мкг SPA-гранул/250 мкл конечного аналитического объема на лунку), которые предварительно нагружали в течение 15 мин при комнатной температуре hKOP-рецепторными мембранами (14,8 мкг/250 мкл конечного аналитического объема на лунку). После кратковременного смешивания на мини-шейкере микротитровальные планшеты закрывают крышкой и инкубируют аналитические планшеты в течение 90 мин при комнатной температуре. После этой инкубации микротитровальные планшеты герметично закрывают верхней крышкой и центрифугируют в течение 20 мин при 500 об/мин. Уровень сигнала измеряют после небольшой задержки в 5 мин посредством β -счетчика 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finland). Значения полумаксимальной ингибиторной концентрации (IC₅₀), отображающие 50% смещение связывания [^3H]U69.593-специфического связывания, рассчитывают с помощью анализа нелинейной регрессии, а K_i-значения рассчитывают, используя уравнение Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, 1973).

Анализ связывания человеческого δ -опиоидного пептидного рецептора (hDOP).

Анализ связывания рецептора hDOP проводят в виде гомогенного SPA-анализа, используя аналитический буфер 50 мМ Трис-HCl, 5 мМ MgCl₂ (pH 7,4). Конечный аналитический объем (250 мкл/лунка) содержит 1 нМ [тирозил-3,5- ^3H]2-D-Ala-дельторфина II в качестве лиганда и любое исследуемое соединение в серийном разведении или 10 мкМ немеченого налоксона для определения неспецифического связывания. Исследуемое соединение разводят 25% ДМСО в H_2O для получения конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служит в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализ начинают, добавляя покрытые агглютинином из проростков пшеницы SPA-гранулы (1 мкг SPA-гранул/250 мкл конечного аналитического объема на лунку), которые предварительно нагружали в течение 15 мин при комнатной температуре hDOP-рецепторными мембранами (15,2 мкг/250 мкл конечного аналитического объема на лунку). После кратковременного смешивания на мини-шейкере микротитровальные планшеты закрывают крышкой и инкубируют аналитические планшеты в течение 120 мин при комнатной температуре и центрифугируют в течение 20 мин при 500 об/мин. Уровень сигнала измеряют посредством β -счетчика 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finland). Значения полумаксимальной ингибиторной концентрации (IC₅₀), отображающие 50% смещение связывания [тирозил-3,5- ^3H]2-D-Ala-дельторфин II-специфического рецептора рассчитывают с помощью анализа нелинейной регрессии, а K_i-значения рассчитывают, используя уравнение Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, 1973).

Анализ связывания человеческого ноцицептин/орфанинового FQ пептидного рецептора (hNOP).

Анализ связывания рецептора hNOP проводили в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ сближения), используя аналитический буфер 50 мМ Трис-HCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭДТК (pH 7,4). Конечный аналитический объем (250 мкл/лунка) содержал 0,5 нМ [лейцил- ^3H]ноцицептина в качестве лиганда (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Boston, MA, USA) и любое исследуемое соединение в серийном разведении или 1 мкМ немеченого ноцицептина для определения неспецифического связывания. Исследуемое соединение разводили 25% ДМСО в H_2O для получения конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализ начинали, добавляя покрытые агглютинином из проростков пшеницы SPA-гранулы (GE Healthcare UK Ltd., Buckinghamshire, UK), которые были предварительно нагружены hNOP-рецепторными мембранами (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Boston, MA, США). После инкубации в течение 60 мин при КТ и центрифугирования в течение 20 мин при 500 об/мин измеряли уровень сигнала посредством β -счетчика 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finland). Значения полумаксимальной ингибиторной концентрации (IC₅₀), отображающие 50% смещение связывания [^3H]ноцицептин-специфического рецептора рассчитывали с помощью анализа нелинейной регрессии, а K_i-значения рассчитывали, используя уравнение Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, 1973).

Пример	hNOP Ki [нМ]	hMOP Ki [нМ]
SC_5001	4	410
SC_5002	12,2	118
SC_5003	2,6	44,5
SC_5004	1,1	10
SC_5005	1,2	46,5
SC_5006	1,9	24,5
SC_5007	2,1	66
SC_5008	1	25
SC_5009	1,8	43,5
SC_5010	2,2	19
SC_5011	2,6	51,5
SC_5012	5,8	28
SC_5013	3,6	8,2
SC_5014	6,6	33
SC_5015	10,6	24,5
SC_5016	11,4	31
SC_5017	2,6	7,6
SC_5018	3,2	1,7
SC_5019	3	49
SC_5020	8,1	47,5
SC_5022	3,1	99,5
SC_5023	14,5	245
SC_5024	9,4	160
SC_5025	22,5	130
SC_5026	17,5	555
SC_5027	215	1195
SC_5028	140	895
SC_5029	205	1635
SC_5030	20	810
SC_5031	195	510
SC_5032	220	1130
SC_5033	48,5	1030
SC_5034	130	1185
SC_5035	230	815
SC_5036	4,2	140
SC_5037	8	40
SC_5038	72,5	175
SC_5039	130,5	130
SC_5040	115,5	395
SC_5041	63,5	445
SC_5042	70,5	190
SC_5043	101	210
SC_5044	5,6	160,5
SC_5045	19	910
SC_5046	1	113,4
SC_5047	5,8	69
SC_5048	1195	4146,7
SC_5049	1,5	11,3
SC_5051	3,6	320
SC_5052	12	250
SC_5053	16,5	58,5
SC_5054	18,5	160
SC_5055	11,5	74
SC_5056	7,4	64

Пример	hNOP Ki [нМ]	hMOP Ki [нМ]
SC_5057	75,5	124
SC_5058	19,5	545
SC_5059	111,5	88,5
SC_5060	285	1300
SC_5064	3%@1 мкМ (DOP 20%)	3%@1 мкМ
SC_5066	0%@1 мкМ (DOP 22%)	7%@1 мкМ
SC_5067	1300	11%@1 мкМ
SC_5069	1%@1 мкМ (KOP 50%)	7%@1 мкМ
SC_5070	245	7340
SC_5071	625	2845
SC_5072	150	4675
SC_5073	23	480
SC_5074	260	2615
SC_5076	7	670
SC_5077	15	485
SC_5078	0,5	180
SC_5079	12	510
SC_5081	815	4025
SC_5082	340	790
SC_5083	22	610
SC_5084	12	2475

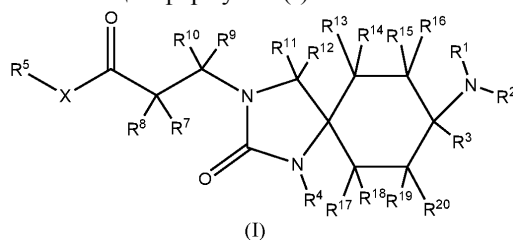
Протокол для функционального [^{35}S]-анализа NOP/MOP/KOP/DOP.

Препараты клеточных мембран клеток CHO-K1, трансфицированных человеческим рецептором MOP (арт. № RBHOMM) или человеческим рецептором DOP (арт. № RBHODM) и клеток HEK293, трансфицированных человеческим рецептором NOP (арт. № RBHORLM) или человеческим рецептором KOP (арт. № 6110558), доступны от PerkinElmer (Waltham, MA). Также использовали мембраны из клеток CHO-K1, трансфицированных человеческим ноцицептиновым/орфаниновым FQ пептидным (hNOP) рецептором (арт. № 93-0264C2, DiscoveRx Corporation, Freemont, CA). [^{35}S]GTP γ S (арт. № NEG030H; Парт. № #0112, #0913, #1113, откалиброванный до 46,25 TBq/ммоль) доступен от PerkinElmer (Waltham, MA).

Анализ [^{35}S]GTP γ S проводят преимущественно как описано в Gillen et al. (2000). Эксперименты проводят в виде гомогенного сцинтилляционного анализа сближения (SPA) в микротитровальных планшетах для исследования люминесценции, в которых каждая лунка содержит 1,5 мг покрытых WGA SPA-гранул. Для исследования агонистической активности исследуемых соединений на экспрессирующих

Вышеприведенное описание и примеры приведены исключительно для иллюстрации изобретения и не подразумевают ограничения. Так как специалистам в данной области техники могут быть очевидны модификации описанных вариантов реализации, соответствующие объему и предмету изобретения, данное изобретение следует воспринимать в широком смысле как включающее все вариации в рамках объема прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов.

1. Соединение в соответствии с общей формулой (I)



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, -OH

и -O-C₁-C₄-алкила, причем указанный 3-6-членный гетероциклоалкил присоединен посредством -C₁-C₆-алкилена;

X обозначает -O- или -NR⁶-;

R⁵ обозначает

-H;

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

-циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH; причем указанный -циклобутил присоединен посредством -CH₂-;

-гетероциклобутил, незамещенный; или

-оксазолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил 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, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -CN и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила, причем указанный -оксазолил, -пиридинил, -пиридазинил, -пиразинил или -пиримидинил необязательно присоединен посредством -CH₂-;

в случае если X обозначает NR⁶, R⁶ обозначает -H или -CH₃;

или в случае если X обозначает NR⁶, R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую группу, пирролидиновую группу, морфолиновую группу, тиоморфолиновую группу, группу тиоморфолина диоксида или пиперазиновую группу, в каждом случае незамещенную или замещенную одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из =O, -OH и -C(=O)NH₂; причем указанная пиперидиновая группа, пирролидиновая группа, морфолиновая группа, тиоморфолиновая группа, группа тиоморфолина диоксида или пиперазиновая группа необязательно конденсирована с имидазольной группой, незамещенной;

R⁷ и R⁸ независимо друг от друга обозначают -H или -CH₃; или R⁷ и R⁸ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, гетероциклобутила и гетероциклогексила, в каждом случае незамещенного; и

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ обозначают -H; и где "3-6-членный гетероциклоалкил", "гетероциклобутил" и "гетероциклогексил" в зависимости от размера кольца 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 до (S(=O)) или (S(=O)₂), при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода;

или его физиологически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ обозначает -H; а R² обозначает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ обозначает -CH₃; а R² обозначает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что R⁴ обозначает -H.

5. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R⁴ обозначает -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.

6. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R⁴ обозначает 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, причем указанный 3-6-членный циклоалкил присоединен посредством -C₁-C₆-алкилена.

7. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R⁴ обозначает 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, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, причем указанный 3-6-членный гетероциклоалкил присоединен посредством -C₁-C₆-алкилена.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что R⁵ обозначает -H.

9. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R⁵ обозначает -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -OH, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила.

10. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R⁵ обозначает циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH, причем указанный -циклобутил присоединен посредством -CH₂-.

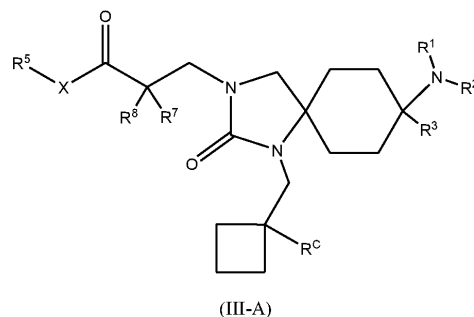
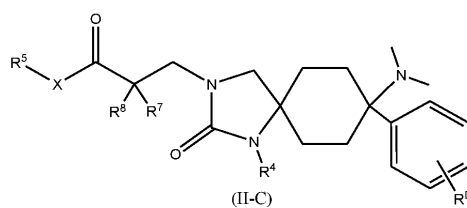
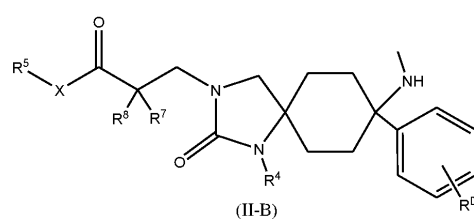
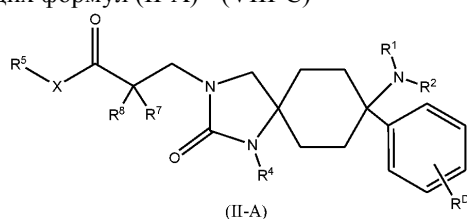
11. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R⁵ обозначает гетероциклобутил, незамещенный.

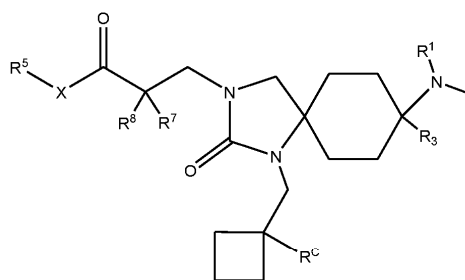
12. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R^5 обозначает -оксазолил, -пиридирил, -пиридазинил, -пирозинил или -пиримидинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -CN и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила, причем указанный -оксазолил, -пиридирил, -пиридазинил, -пирозинил или -пиримидинил необязательно присоединен посредством -CH₂-.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что X обозначает NR⁶, а R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую группу, пирролидиновую группу, морфолиновую группу, тиоморфолиновую группу, группу тиоморфолина диоксида или пиперазиновую группу, в каждом случае незамещенную или замещенную одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из =O, -OH и -C(=O)NH₂, причем указанная пиперидиновая группа, пирролидиновая группа, морфолиновая группа, тиоморфолиновая группа, группа тиоморфолина диоксида или пиперазиновая группа необязательно конденсирована с имидазольной группой, незамещенной.

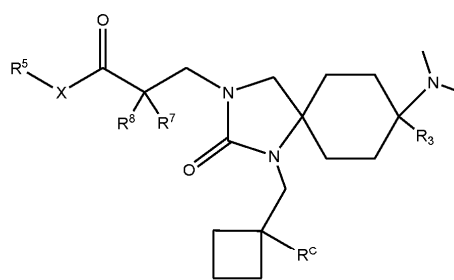
14. Соединение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что X обозначает NR⁶, а R⁶ обозначает -H или -CH₃.

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

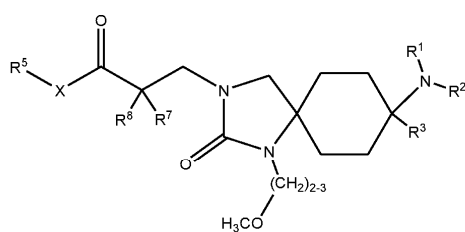




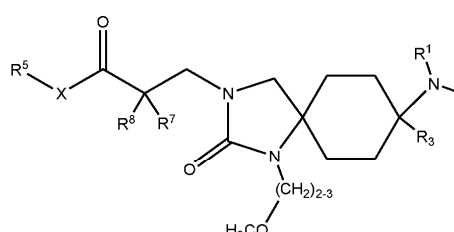
(III-B)



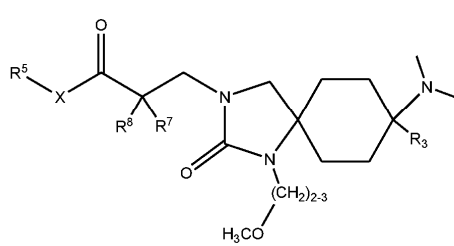
(III-C)



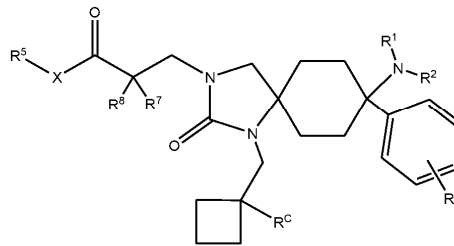
(IV-A)



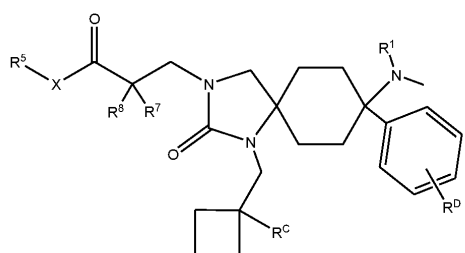
(IV-B)



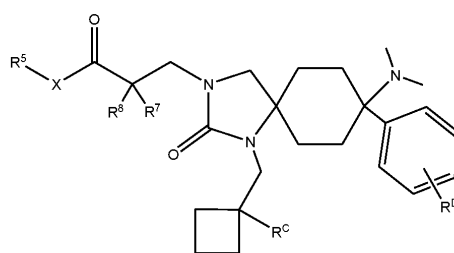
(IV-C)



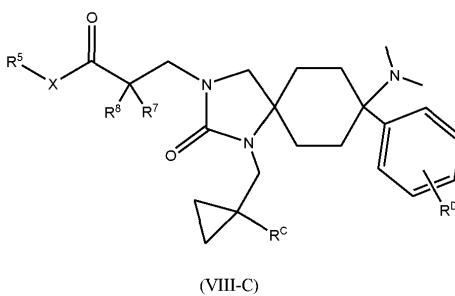
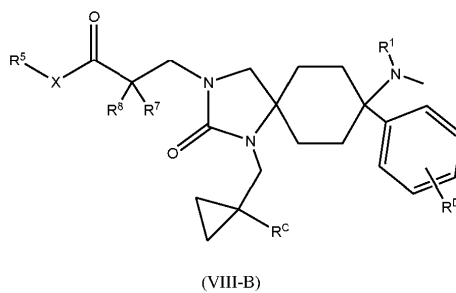
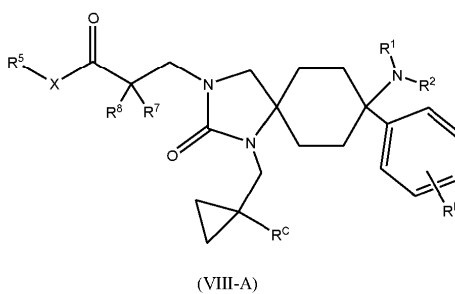
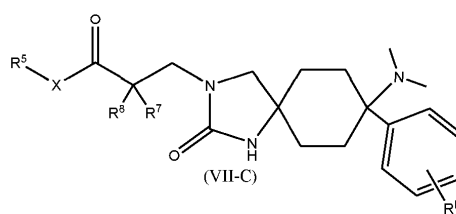
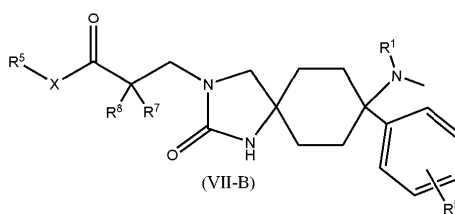
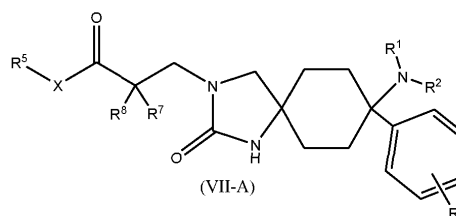
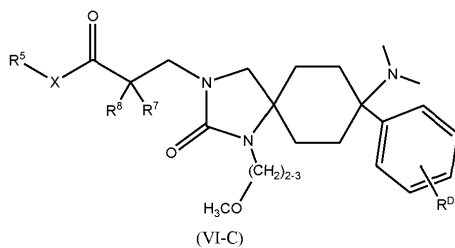
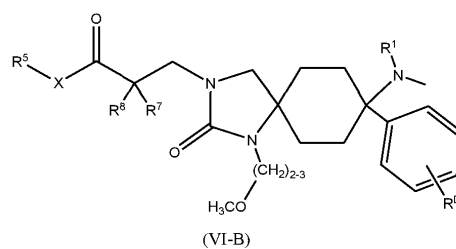
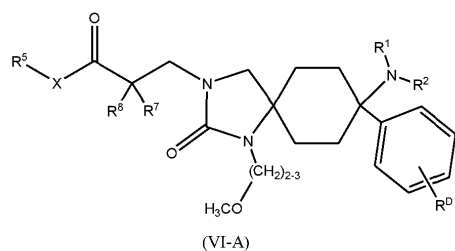
(V-A)



(V-B)



(V-C)



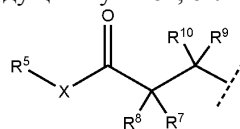
где в каждом случае R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и X определены, как указано в любом из предыдущих пунктов;

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

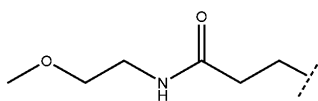
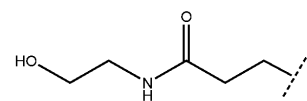
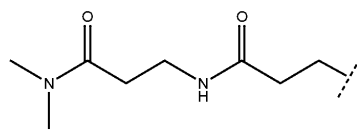
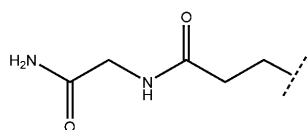
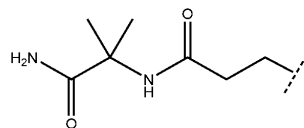
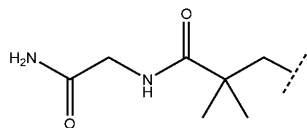
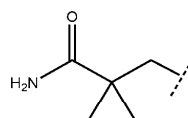
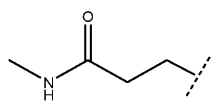
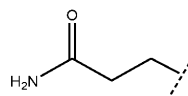
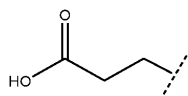
R^D обозначает -H или -F;

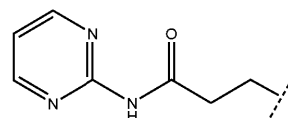
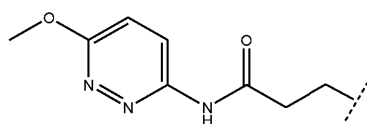
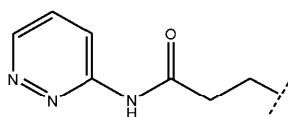
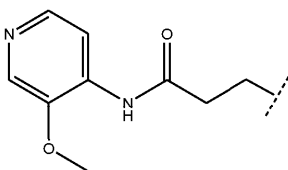
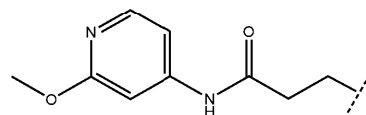
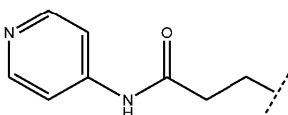
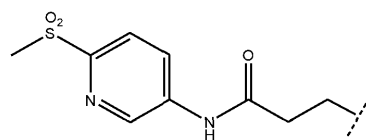
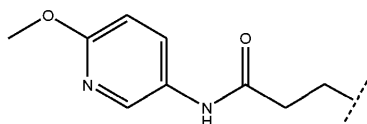
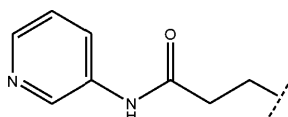
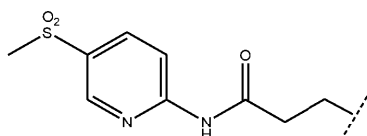
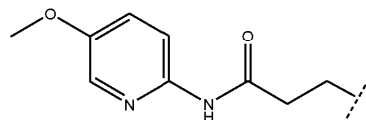
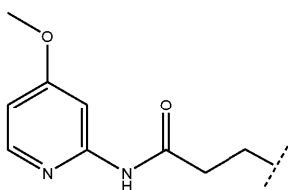
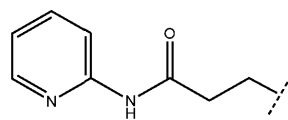
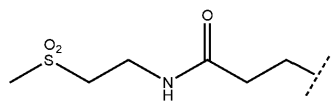
или его физиологически приемлемая соль.

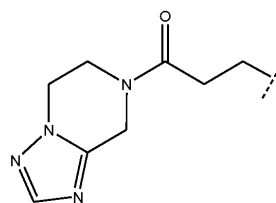
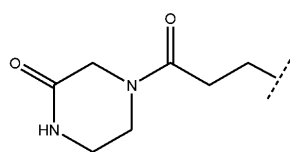
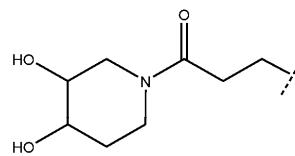
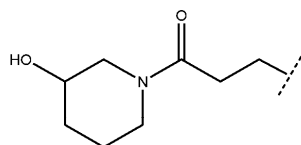
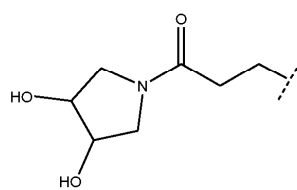
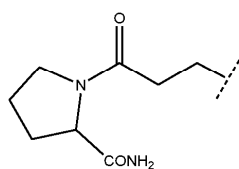
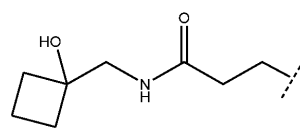
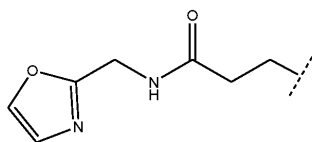
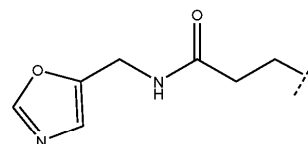
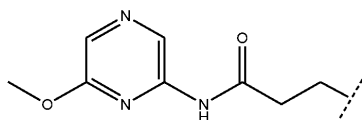
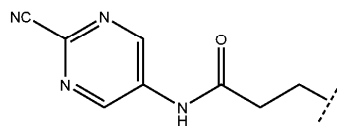
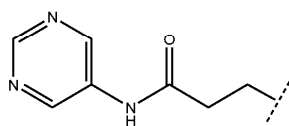
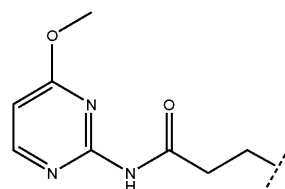
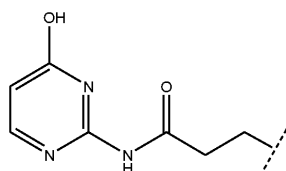
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что подструктура

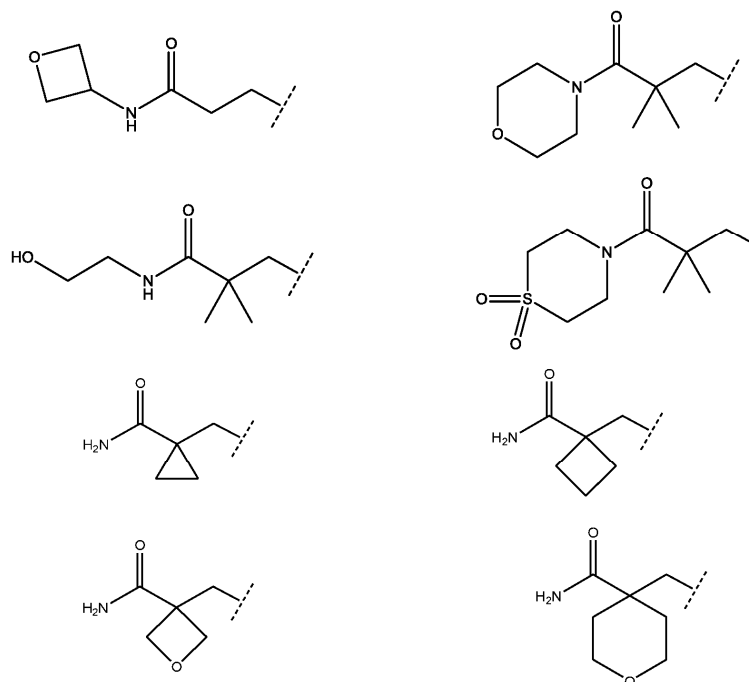


имеет обозначение, выбранное из группы, состоящей из

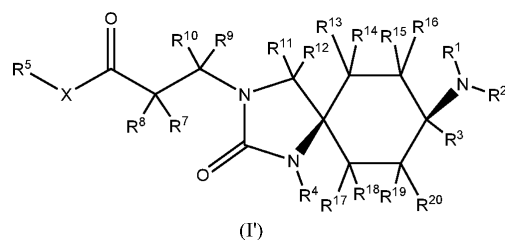






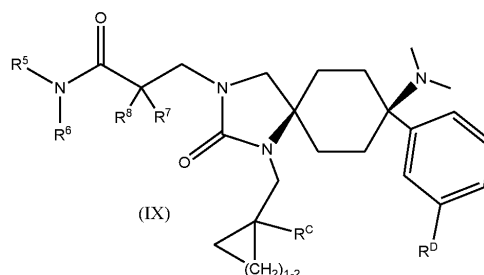


17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет структуру в соответствии общей формулой (I')



где R^1 - R^5 , R^7 - R^{20} и X определены, как указано в любом из предыдущих пунктов; или его физиологически приемлемая соль.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет структуру в соответствии общей формулой (IX)



где R^C обозначает -H или -OH;

R^D обозначает -H или -F;

R^5 обозначает -H, -CH₃ или -CH₂CH₂-OH;

R^6 обозначает -H или -CH₃;

R^7 обозначает -CH₃ и R^8 обозначает -CH₃; или

R^7 и R^8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или его физиологически приемлемая соль.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое выбрано из группы, состоящей из
 цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-пиридазин-3-ил-пропионамида;

цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]пропионамида;

цис-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-метокси-пиридин-4-ил)пропионамида;

цис-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(6-метокси-пиридин-3-ил)пропионамида;

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

[illegible]

[illegible]

цис-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпропионамида;
 цис-3-[1-[(1-цианоциклобутил)метил]-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионамида;
 цис-8-диметиламино-3-[3-(1,1-диоксо-[1,4]тиазинан-4-ил)-2,2-диметил-3-оксопропил]-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;
 транс-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионамида;
 транс-3-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропионамида;
 цис-3-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-N,N-диметилпропионамида;
 цис-3-[1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионамида;
 цис-1-((1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)циклопропанкарбоксамида;
 цис-3-((1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)оксетан-3-карбоксамида;
 цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамида;
 цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропанамида;
 цис-3-(8-(диметиламино)-1-((1-фторциклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамида;
 и его физиологически приемлемые соли.

20. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов для лечения боли.

21. Лекарственное средство, обладающее активностью опиоидных рецепторов, содержащее соединение по любому из предыдущих пунктов.

