

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037753**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.18

(21) Номер заявки
201891615

(22) Дата подачи заявки
2017.01.10

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/044 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОГИДАНТОИНА В КАЧЕСТВЕ
АНТАГОНИСТОВ АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА**

(31) **62/277,009; 62/363,534**

(32) **2016.01.11; 2016.07.18**

(33) **US**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/US2017/012844**

(87) **WO 2017/123542 2017.07.20**

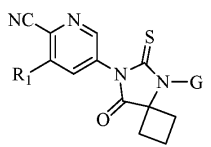
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Коннолли Питер Дж., Хиксон Иан
(US), Мерпул Ливен, Панде Винет
(BE), Чжан Чжумин, Брэнч Джонатан
(US), Рокебой Кристиан, Трабалон
Эсколар Луис Б. (ES), Биньян Жилль
(US)**

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

(56) **WO-A2-2011103202
WO-A1-2015018356**

(57) Описаны соединения, композиции и способы лечения расстройств, которые зависят от антагонизма одного или более типов андрогенных рецепторов. Такие соединения представлены формулой (I), где R₁ и G определены в настоящем документе.



Формула (I)

B1**037753****037753****B1**

Заявка на настоящий патент испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/277009 (поданной 11 января 2016 г.) и предварительной заявке на патент США № 62/363534 (поданной 18 июля 2016 г.), каждая из заявок полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям тиогидантоина, представляющим собой антагонисты андрогенных рецепторов и используемым для лечения расстройств, на которые оказывает влияние модуляция андрогенного рецептора (АР). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые включают в себя одно или более таких соединений, и применению таких соединений или фармацевтических композиций для лечения рака предстательной железы, связанного с андроген-резистентными АР или мутантом АР, связанным с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Предпосылки создания изобретения

Рак предстательной железы является наиболее часто встречающейся ненакожной злокачественной опухолью у мужчин и второй ведущей причиной смерти у мужчин от рака в западном мире (Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics. Cancer J Clin 2010; 60:277-300). Поскольку предстательная железа является мужским половым органом, регуляция ее развития в высокой степени осуществляется андрогенами, АР и продуктами андрогензависимых генов. На всех стадиях прогрессирования рака предстательной железы болезнь остается зависимой от андрогенов. Антиандрогены, в том числе антагонисты АР, применяются терапевтически, чтобы способствовать регрессии зависимости опухоли от действий андрогена (Scher H, Sawyers C. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol 2005; 23:8253-8261; Tran C, Ouk S, Clegg N, Chen Y, Watson P, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science 2009; 324:787-790; Scher H, Fizazi K, Saad F, Taplin M, Sternberg C, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367:1187-1197). К сожалению, эффективность даже сильнодействующих антагонистов АР второго поколения, таких как MDV-3100 (энзалутамид, Xtandi®), у многих пациентов непродолжительна.

Посредством антагонистов АР лечение пациентов было перенаправлено на ключевую узловую точку в передаче сигналов опухолевой клетки. Однако, как и в случае других видов молекулярно-нацеленной противоопухолевой терапии по различным онкологическим показаниям, нередко возникновение приобретенной резистентности посредством мутации терапевтической мишени. Это лучше всего продемонстрировать на примере пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, получавших иматиниб, у которых мутации ABL-киназы придают клеткам лейкоза резистентность к иматинибу. С тех пор было разработано несколько ингибиторов ABL следующего поколения, позволяющих преодолеть эту мутацию и обладающих активностью в этих условиях (Gorre M, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao P, Sawyers C. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCRABL gene mutation or amplification. Science 2001; 293:876-80; O'Hare T, Deininger MW, Eide CA, Clackson T, Druker BJ. Targeting the BCRABL signaling pathway in therapy-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia. Clin Cancer Res 2011; 17: 212-21).

Важно отметить, что активность ингибиторов АР второго и третьего поколений указывает на то, что болезнь остается "зависимой" от драйверного гена с нарушенной регуляцией. Это привело к парадигме последовательной терапии, нацеленной на один и тот же драйверный онкоген в различных состояниях резистентности и в данном случае применимой для нацеливания на АР и зависимость клеточной линии от передачи сигналов АР.

Такое явление, по меньшей мере, частично может быть связано с мутациями АР, которые приводят в результате к отсутствию селективности рецепторов и способности данных антиандрогенов к проявлению агонистической активности. Например, гидроксифлутамид и бикалутамид действуют в качестве агонистов АР в мутантах AR T877A и W741L/W741C соответственно.

В условиях эксперимента на клетках кастрационно-резистентного рака предстательной железы из-за сверхэкспрессии АР было продемонстрировано, что некоторые антиандрогенные соединения, такие как бикалутамид, характеризуются смешанным антагонистическим/агонистическим профилем (Tran C, Ouk S, Clegg N, Chen Y, Watson P, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science 2009; 324:787-790). Данная агонистическая активность помогает объяснить клиническое наблюдение, называемое синдромом отмены антиандрогенов, где у около 30% мужчин с успешным применением антагонистов АР происходит снижение сывороточного уровня ПСА после прекращения терапии (Scher, H.I. and Kelly, W.K., J Urol 1993 Mar; 149(3) 607-9. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome).

Накопленные данные свидетельствуют о том, что кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) остается зависимым от АР-передачи сигналов посредством реактивации АР-передачи сигналов (Yuan X, Balk S. Mechanisms mediating androgen receptor reactivation after castration. Urol Oncol 2009; 27; 36-41; Linja M, Savinainen K, Saramaki O, Tammela T, Vessella R, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res 2001; 61:3550-; Chen C, Welsbie D, Tran C, Baek S, Chen R, Vessella R, Rosenfeld M, Sawyers C. Molecular determinants of

resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10(1) 33-9,555). Точечная мутация в лиганд-связывающем домене (ligand-binding domain, LBD) AP обуславливает 10-20% резистентности и характеризуется вероятнее активацией рецептора, чем ингибированием под действием антиандрогенных лекарственных средств (Beltran H, Yelensky R, Frampton G, Park K, Downing S, MacDonald T, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol* 2013; 63(5) 920-6; Bergerat J, Ceraline J. Pleiotropic functional properties of androgen receptor mutants in prostate cancer. *Hum Mutat* 2009; 30(2):145-57). Многие из таких мутаций приводят к расширению специфичности лиганда, а некоторые придают резистентность за счет преобразования антагониста AP в агонист мутантного рецептора (Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, Jenster G, Berrevoets C, Claassen E, van Rooij HC, Trapman J, Brinkmann AO, Mulder E. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 173; 534-40; Haapala K, Hyytinen E, Roiha M, Laurila M, Rantala I, Helin H, Koivisto P. Androgen receptor alterations in prostate cancer relapsed during a combined androgen blockade by orchiectomy and bicalutamide. *Lab Invest* 2001; 81 (12):1647-1651; Hara T, Miyazaki J, Araki H, Yamaoka M, Kanzaki N, Kusaka M, Miyamoto M. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome. *Cancer Res* 2003; 63 (1):149-153).

Недавно было показано, что одна из мутаций, замена фенилаланина на лейцин в положении 876 (F876L) AP, возникает в ответ на MDV-3100 и ARN-509 в доклинических моделях и у пациентов, получающих терапию ARN-509 (Clegg N, Wongvipat J, Joseph J, Tran C, Ouk S, Dilhas A, et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012; 72 (6):1494-503; Balbas M, Evans M, Hosfield D, Wongvipat J, Arora V, Watson P, et al. Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design. *Elife* 2013. 2: e00499 Korpala M, Korn J, Gao X, Rakiec D, Ruddy D, Doshi S, et al. An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide). *Cancer Discov* 2013; 3:1030-1043; Joseph JD, Lu N, Qian J, Sensintaffar J, Shao G, Brigham D, Moon M, Maneval EC, Chen I, Darimont B, Hager JH. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509. *Cancer Discov* 2013; 3:1020-1029).

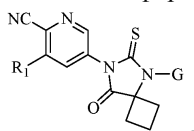
AR F876L confers resistance to MDV-3100 and ARN-509). Всесторонние биологические исследования продемонстрировали, что несущие эту мутацию клетки рака предстательной железы продолжают расти под действием любого из этих соединений. В анализах по гену-репортеру *in vitro* была подтверждена резистентность и продемонстрировано агонистическое преобразование обоих соединений, и в опухолях, сконструированных для экспрессии AP F876L, ни одно из соединений не контролировало рост опухоли. Кроме того, у пациентов с прогрессирующим КРПЖ, получавших ARN-509, определен мутант AP F876L. Мутация была определена в ДНК плазмы крови пациентов у 3 из 29 пациентов, соответствующих критериям оценки, у которых был проведен продольный анализ. Все 3 пациента находились среди 18 пациентов, у которых уровень простат-специфического антигена (ПСА) был повышен даже на фоне приема лекарственного средства, что свидетельствует о прогрессировании заболевания (Joseph 2013).

Структурное моделирование AP дикого типа и мутанта по F876L, связанных с MDV-3100, показало, что спирали 11 и 12 смещены по-разному. В пределах лиганд-связывающего домена (LBD) мутанта F876L AP спираль 12 не была смещена под действием MDV-3100, как это происходило в AP дикого типа, что позволяет MDV-3100 функционировать в качестве агониста. Описанные в настоящем документе соединения имеют такую конфигурацию, чтобы действовать в качестве антагонистов (третьего поколения) в тех случаях, где соединения второго поколения не обладают активностью.

Таким образом, антагонисты андрогеновых рецепторов настоящего изобретения могут обеспечить терапевтическое преимущество для лечения рака предстательной железы и других заболеваний, синдромов, расстройств или состояний, связанных с андроген-резистентными AP или мутантом AP, связанным с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Изложение сущности изобретения

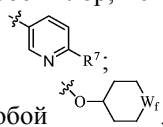
Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



Формула (I)

где R₁ представляет собой хлор, метил, метокси или трифторметил;

G представляет собой



где R⁷ представляет собой

где W_f представляет собой NH, N(метил), N(2-гидроксиэтил), N(2-метоксиэтил), N(2-фторэтил), N(2,2,2-трифторэтил), N(цианометил), N(аллил), N(изопентил), N(проп-2-ин-1-ил), N(3,3-диметилбутил) или CH(амино);

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция для лечения расстройств, на которые оказывает влияние модуляция андрогенного рецептора, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент, фармацевтически приемлемый разбавитель и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую солевую форму, состоящая и/или по существу состоящая из них.

Настоящее изобретение также относится к применению любого из описанных в настоящем документе соединений в получении лекарственного средства для лечения рака предстательной железы у человека.

Подробное описание изобретения

Метка R в стереоцентре обозначает, что стереоцентр имеет чистую R-конфигурацию, определенную так, как указано в данной области техники; аналогично, метка S обозначает, что стереоцентр имеет чистую S-конфигурацию. В настоящем документе метки *R или *S в стереоцентре используют для обозначения того, что стереоцентр имеет чистую, но неизвестную абсолютную конфигурацию. В настоящем документе метка RS обозначает стереоцентр, существующий в форме смеси R- и S-конфигураций.

Соединение, содержащее один стереоцентр без обозначения стереосвязи, представляет собой смесь двух энантиомеров. Соединение, содержащее два стереоцентра без обозначения стереосвязи для обоих из них, представляет собой смесь четырех диастереомеров. Соединение с двумя стереоцентрами, где оба обозначены как "RS", и обозначениями стереосвязи представляет собой смесь двух энантиомеров с относительной стереохимической структурой, как показано на рисунке. Соединение с двумя стереоцентрами, где оба обозначены как "*RS", и обозначениями стереосвязи представляет собой смесь двух энантиомеров с единственной, но неизвестной относительной стереохимической структурой.

Необозначенные стереоцентры, указанные в структурной формуле без обозначения стереосвязей, представляют собой смеси R- и S-конфигураций. Для необозначенных стереоцентров, изображенных с обозначениями стереосвязей, относительная и абсолютная стереохимическая структура соответствуют показанной на рисунке формуле.

Если не указано иное, подразумевают, что определение любого заместителя или переменной в определенном положении в молекуле не зависит от их соответствующих определений на других участках данной молекулы. Очевидно, что специалист в данной области может выбрать заместители и схемы замещения соединений настоящего изобретения с образованием химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать методами, известными в данной области, а также способами, изложенными в настоящем документе.

Термин "субъект" обозначает животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, являющегося объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество активного соединения или фармацевтического агента, включая соединение настоящего изобретения, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в тканевой системе животного или человека, необходимую исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, включая облегчение или частичное облегчение симптомов заболевания, синдрома, состояния или расстройства, требующего лечения.

Термин "композиция" обозначает фармацевтический продукт, включающий установленные ингредиенты, иногда в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, полученный (непосредственно или опосредованно) из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

Используемый в настоящем документе термин "андрогенный рецептор" предназначен для включения андрогенного рецептора дикого типа, а также андроген-резистентных AP и/или AP-мутантов, связанных с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Термин "AP-опосредованный" относится к любому заболеванию, синдрому, состоянию или расстройству, которое могло бы возникнуть в отсутствие андрогенных рецепторов, но может возникать в присутствии андрогенных рецепторов. Приемлемые примеры включают без ограничений рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы и метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Термин "андрогензависимое расстройство" относится к любому расстройству, при котором снижение стимуляции андрогена может принести пользу, и включает патологические состояния, которые зависят от стимуляции андрогена. "Андрогензависимое расстройство" может быть результатом чрезмерного накопления тестостерона или другого андрогенного гормона, повышенной чувствительности андрогенных рецепторов к андрогену или увеличения андроген-стимулируемой транскрипции.

Примерами "андрогензависимых расстройств" являются рак предстательной железы и такие расстройства, как, например, акне, себорея, гирсутизм, алопеция и гнойный гидраденит.

При использовании в настоящем документе термин "антиандроген" относится к группе соединений-антагонистов рецептора гормона, которые способны предотвращать или ингибировать биологические воздействия андрогенов на нормально чувствительные ткани организма. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления ан-

тиандроген представляет собой антагонист AP. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой полный антагонист AP. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген первого поколения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген третьего поколения.

При использовании в настоящем документе термины "антагонист AP" и "ингибитор AP" используются взаимозаменяемо и относят к средству, ингибирующему или снижающему по меньшей мере один тип активности полипептида AP. Примеры типов активности полипептида AP включают без ограничений связывание коактиватора, связывание ДНК, связывание лиганда или внутриядерную транслокацию.

При использовании в настоящем документе термин "полный антагонист" относится к антагонисту, который в эффективной концентрации по существу полностью ингибирует активность полипептида AP. При использовании в настоящем документе термин "частичный антагонист" относится к антагонисту, который способен частично ингибировать активность полипептида AP, но который даже в самой высокой концентрации не является полным антагонистом. Под термином "по существу полностью" понимают ингибирование активности полипептида AP по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или более.

При использовании в настоящем документе термин "антиандроген первого поколения" относится к средству, которое проявляет антагонистическую активность против полипептида AP дикого типа. Однако антиандрогены первого поколения отличаются от антиандрогенов второго поколения тем, что антиандрогены первого поколения могут потенциально действовать в качестве агонистов при кастрационно-резистентных раках предстательной железы (CRPC).

Примеры антиандрогенов первого поколения включают без ограничений флутамид, нилутамид и бикалутамид.

При использовании в настоящем документе термин "антиандроген второго поколения" относится к средству, которое проявляет полную антагонистическую активность против полипептида AP дикого типа. Антиандрогены второго поколения отличаются от антиандрогенов первого поколения тем, что антиандрогены второго поколения действуют как полные антагонисты в клетках, экспрессирующих повышенные уровни AP, как, например, при кастрационно-резистентных раках предстательной железы (CRPC). Примеры антиандрогенов второго поколения включают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (также известный как ARN-509; регистрационный номер CAS 956104-40-8); 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (также известный, как MDV3100 или энзалутамид; номер CAS: 915087-33-1) и RD162 (номер CAS 915087-27-3). В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения связывается с полипептидом AP на сайте связывания лиганда полипептида AP или вблизи этого сайта.

Используемый в настоящем документе термин "антиандроген третьего поколения" относится к средству, которое проявляет полную антагонистическую активность против полипептида AP дикого типа и против мутантных форм полипептида AP с мутациями, возникающими в лиганд-связывающем домене (LBD) полипептида AP, как изложено ниже. Антиандрогены третьего поколения сохраняют отличие от антиандрогенов первого поколения тем, что антиандрогены третьего поколения действуют как полные антагонисты в клетках, экспрессирующих повышенные уровни AP, как, например, при кастрационно-резистентных раках предстательной железы (CRPC).

Используемый в настоящем документе термин "мутант" относится к измененной (по сравнению с эталонной) нуклеиновой кислоте или полипептиду, либо к клетке или организму, содержащему или экспрессирующему такую измененную нуклеиновую кислоту или полипептид.

Если не указано иное, используемый в настоящем документе термин "зависеть" или "зависимый" (по отношению к заболеванию, синдрому, состоянию или расстройству, на которые влияет антагонизм AP) включает снижение частоты и/или тяжести одного или более симптомов или проявлений указанного заболевания, синдрома, состояния или расстройства; и/или включает предотвращение развития одного или более симптомов или проявлений указанного заболевания, синдрома, состояния или расстройства или развития заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

Соединения настоящего изобретения используют в способах лечения или облегчения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, которое зависит от антагонизма одного или более рецепторов AP. Такие способы включают введение субъекту, включая животное, млекопитающее и человека, требующему такого лечения, облегчения и/или профилактики, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли, состоят и/или по существу состоят в нем.

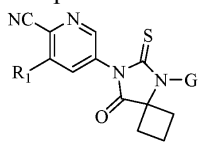
Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения зависимого от андрогенного рецептора или опосредованного андрогенным рецептором заболевания или состояния у требующего этого субъекта, включая животное, млекопитающее и человека, требующего такого лечения, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В другом варианте осуществления зависимое от рецептора андрогена или опосредованное рецептором андрогена заболевание или состояние представляет собой доброкачественную гиперплазию предстательной железы, гирсутизм, акне, аденомы и новообразования предстательной железы, доброкачественные или злокачественные опухолевые клетки, содержащие андрогенный рецептор, сверхволосатость, себорею, эндометриоз, синдром поликистоза яичников, андрогенную алопецию, гипогонадизм, остеопороз, подавление сперматогенеза, либидо, истощение, анорексию, андрогенную поддерживающую терапию при возрастном снижении уровней тестостерона, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак эндометрия, рак матки, приливы, болезнь Кеннеди, мышечную атрофию и слабость, кожную атрофию, утрату костной ткани, анемию, артериосклероз, сердечно-сосудистое заболевание, утрату энергии, утрату хорошего самочувствия, диабет 2 типа или накопление брюшного жира.

В частности, соединения формулы (I) или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемая солевая форма полезны для лечения или облегчения заболеваний, синдромов, состояний или расстройств, таких как рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы и метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Более конкретно соединения формулы (I) или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемая солевая форма полезны для лечения или облегчения рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы и метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающего введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его энантиомера, диастереомера, сольвата или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе.

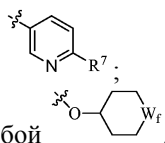
Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где R_1 представляет собой хлор, метил, метокси или трифторметил;

G представляет собой



где R^7 представляет собой

где W_f представляет собой NH, N(метил), N(2-гидроксиэтил), N(2-метоксиэтил), N(2-фторэтил), N(2,2,2-трифторэтил), N(цианометил), N(аллил), N(изопентил), N(проп-2-ин-1-ил), N(3,3-диметилбутил) или CH(амино); или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

В одном варианте осуществления R_1 представляет собой хлор, метил, метокси или трифторметил.

В другом варианте осуществления R_1 представляет собой метил или трифторметил.

В другом варианте осуществления W_f представляет собой NH или N(метил).

В другом варианте осуществления соединения представляет собой:

5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

3-метил-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

3-метокси-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[[1-(цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

3-метил-5-[5-оксо-7-тиоксо-8-[6-[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5-[8-[6-[1-(цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-7-тиоксо-8-[6-[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5-[8-[6-[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

3-метокси-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метил-пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5-[8-[6-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

3-метил-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[1-аллил-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [(1-аллил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3-хлор-пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [(1- (цианометил) -4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3-метил-пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [(1- (2-метоксиэтил) -4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3-метил-пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [(1-аллил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3-метил-пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [(1- (2-гидроксиэтил) -4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3-метил-пиридин-2-карбонитрил;

5- [5-оксо-8- [6- [(1-проп-2-инил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5- [8- [6- [(1-изопентил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] пиридин-2-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

В другом варианте осуществления соединение представляет собой:

5- [8- [6- [(1-метил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил; или

3-метил-5- [8- [6- [(1-метил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] пиридин-2-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

В другом варианте осуществления соединение представляет собой:

3-метокси-5- [8- [6- [(1-метил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5- [8- [6- [(1-метил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] пиридин-2-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая солевая форма. В другом варианте осуществления соединение представляет собой:

5- [5-оксо-8- [6- (4-пиперидилокси) -3-пиридил] -7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5- [5-оксо-8- [6- (4-пиперидилокси) -3-пиридил] -7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] пиридин-2-карбонитрил;

3-метокси-5- [5-оксо-8- [6- (4-пиперидилокси) -3-пиридил] -7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] пиридин-2-карбонитрил;

3-метил-5- [5-оксо-8- [6- (4-пиперидилокси) -3-пиридил] -7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] пиридин-2-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая солевая форма. В другом варианте осуществления соединение представляет собой:

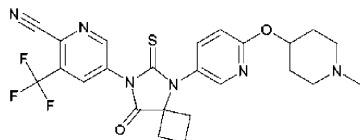
5- [8- [6- [(1-метил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая солевая форма. В другом варианте осуществления соедине-

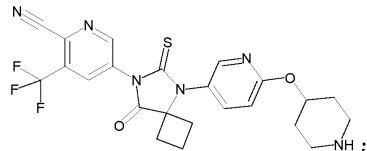
ние представляет собой:

5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-
карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая солевая форма. В другом варианте осуществления соединения представляет собой



или



или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) относятся к нетоксичным фармацевтически приемлемым солям. Однако для получения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солевых форм могут использоваться другие соли. Приемлемые фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают кислотно-аддитивные соли, которые, например, могут быть образованы путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения формулы (I) несут кислотную функциональную группу, их приемлемые фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; а также соли, образованные с приемлемыми органическими лигандами, такие как четвертичные аммониевые соли. Таким образом, представители фармацевтически приемлемых солей включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксиафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминаммониевую соль, олеат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилодид и валерат.

Репрезентативные кислоты и основания, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей, включают кислоты, в том числе уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламную кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюконовую кислоту, L-глютаминую кислоту, а-оксoglутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (±)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (±)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, p-толуолсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту; и основания, включая аммиак, L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтанолламин, диэтиламин, 2-(диэтиламин)этанол, этанолламин, этилендиамин, N-метил-глюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, гидроксид натрия, триэтанолламин, трометамин и гидроксид цинка.

Когда соединения в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

В тех случаях, когда способы получения соединений в соответствии с определенными вариантами осуществления настоящего изобретения приводят к образованию смеси стереоизомеров, эти изомеры могут быть разделены стандартными способами, таким как препаративная хроматография. Соединения можно получить в рацемической форме, или отдельные энантиомеры можно получить в результате энантиоспецифического синтеза или посредством разделения. Соединения могут, например, быть разделены на их соответствующие энантиомеры стандартными методами, такими как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как, например, (-)-ди-п-толуоил-D-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-L-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания. Соединения также можно разделить посредством образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного соединения. Альтернативно соединения можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ-колонки.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к композиции, включая фармацевтическую композицию для лечения расстройств, на которые оказывает влияние модуляция андрогенного рецептора, содержащую из и/или по существу состоящую из (+)-энантиомера соединения формулы (I), причем указанная композиция по существу не содержит (-)-изомер указанного соединения. В данном контексте "по существу не содержит" означает присутствие менее чем около 25%, предпочтительно менее чем около 10%, более предпочтительно менее чем около 5%, еще более предпочтительно менее чем около 2% и еще более предпочтительно менее чем около 1% (-)-изомера, содержание которого рассчитывается как:

$$\% (+)\text{-энантиомера} = \frac{(\text{масса } (+)\text{-энантиомера})}{(\text{масса } (+)\text{-энантиомера}) + (\text{масса } (-)\text{-энантиомера})} \times 100$$

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию, включая фармацевтическую композицию, которая содержит, состоит из и по существу состоит из (-)-энантиомера соединения формулы (I), причем указанная композиция по существу не содержит (+)-изомер указанного соединения. В контексте настоящего документа выражение "по существу не содержит" означает содержание менее чем около 25%, предпочтительно менее чем около 10%, более предпочтительно менее чем около 5%, еще более предпочтительно менее чем около 2% и еще более предпочтительно менее чем около 1% (+)-изомера, содержание которого рассчитывается как:

$$\% (-)\text{-энантиомер} = \frac{(\text{масса } (+)\text{-энантиомера})}{(\text{масса } (+)\text{-энантиомера}) + (\text{масса } (-)\text{-энантиомера})} \times 100$$

В ходе применения любого из способов получения соединений различных вариантов осуществления настоящего изобретения может быть необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп на любой из рассматриваемых молекул. Для этих целей можно использовать стандартные защитные группы, например, описанные в публикациях Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999. Защитные группы можно впоследствии удалить на любой удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

Хотя соединения вариантов осуществления настоящего изобретения (включая их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые сольваты) можно вводить отдельно, по существу их будут вводить в виде смеси с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым эксципиентом и/или фармацевтически приемлемым разбавителем, которые выбирают с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической или ветеринарной практики. Таким образом, конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим и ветеринарным композициям, содержащим соединения формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

В качестве примера в фармацевтических композициях вариантов осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) могут быть смешаны с любым(и) приемлемым(и) связующим(и) веществом(ами), смазывающим(и) веществом(ами), суспендирующим(и) агентом(ами), покрывающим(и) агентом(ами), солюбилизующим(и) агентом(ами) и их комбинациями.

Твердые дозированные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы, содержащие соединения настоящего изобретения, можно вводить по меньшей мере в одной дозированной форме за один раз в зависимости от ситуации. Соединения также возможно вводить в составах с замедленным высвобождением.

Дополнительные пероральные формы, в которых можно вводить соединения, обладающие признаками изобретения, включают эликсиры, растворы, сиропы и суспензии, каждое из которых необязательно содержит ароматизаторы и красители.

Альтернативно соединения формулы (I) можно вводить путем ингаляции (интратрахеальной или интраназальной) или в форме суппозитория или пессария, либо их можно наносить местно в форме лось-

она, раствора, крема, мази или присыпки. Например, их можно включать в крем, содержащий, состоящий и/или по существу состоящий из водной эмульсии полиэтиленгликолей или жидкого парафина. При необходимости их также можно включать (в концентрации от около 1 до около 10 мас.% крема) в состав мази, содержащей, состоящей из и/или по существу состоящей из воска или полутвердого парафина в качестве основы вместе с любыми стабилизаторами и консервантами. Альтернативный способ введения включает трансдермальное введение с использованием накожного или трансдермального пластыря.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения (а также соединения настоящего изобретения по отдельности) также можно вводить парентерально в виде инъекций, например, путем внутрикавернозного, внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутрикожного или интратекального введения. В этом случае композиции также будут включать по меньшей мере один приемлемый носитель, приемлемый эксципиент и приемлемый разбавитель.

Для парентерального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения лучше всего использовать в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли и моносахариды, в достаточном количестве, чтобы раствор был изотоничным с кровью.

Для трансбуккального или сублингвального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить в форме таблеток или пастилок, которые можно готовить традиционным способом.

В качестве дополнительного примера фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно из соединений формулы (I), можно готовить путем смешивания соединения(ий) с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым разбавителем и/или фармацевтически приемлемым эксципиентом в соответствии с традиционными фармацевтическими методами смешивания. Носитель, эксципиент и разбавитель могут принимать широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого пути введения (например, перорального, парентерального и т.п.). Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. Твердые пероральные препараты также могут быть необязательно покрыты веществами, такими как сахар, или энтеросолюбильным покрытием так, чтобы модулировать основное место абсорбции и дезинтеграции. Для парентерального введения носитель, эксципиент и разбавитель, как правило, включают стерильную воду. Кроме того, для улучшения растворимости и консервирования композиции также можно добавлять другие ингредиенты. Суспензии или растворы для инъекций также можно приготовить с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками, такими как солюбилизаторы и консерванты.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтической композиции включает диапазон дозы от около 0,1 до около 3000 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне, в частности, от около 1 до около 1000 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне или более конкретно от около 10 до около 500 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне активного ингредиента при схеме приема от около 1 до около 4 раз в день для среднего человека (70 кг); хотя специалисту в данной области очевидно, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) изменяется в зависимости от заболеваний, синдромов, состояний и расстройств, подлежащих лечению.

Для перорального введения фармацевтическая композиция предпочтительно предложена в форме таблеток, содержащих около 1,0, около 10, около 50, около 100, около 150, около 200, около 250 и около 500 мг соединения формулы (I).

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей соединение формулы (I) в количестве от около 25 до около 500 мг.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит соединение формулы (I) в количестве от около 40 до около 95 мг.

Преимущество состоит в том, что соединение формулы (I) либо можно вводить в однократной суточной дозе, либо разделить суммарную суточную дозу на два, три или четыре раза в сутки.

Оптимальные дозы для введения соединения формулы (I) могут быть легко определены и будут изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, концентрации препарата и прогрессирования заболевания, синдрома, состояния или расстройства. Кроме того, на необходимость корректировки дозы для достижения соответствующего терапевтического уровня и желаемого терапевтического эффекта будут влиять факторы, связанные с конкретным субъектом, получающим лечение, включая пол, возраст, массу тела, рацион питания субъекта и время введения. Следовательно, приведенные выше дозы представляют собой примеры для среднего случая. Разумеется, могут существовать отдельные случаи, в которых требуется применение более высокого или более низкого диапазона доз, и такие случаи входят в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) можно вводить в форме любой из описанных выше композиций и в соот-

ветствии с любой из описанных выше схем дозирования, либо с использованием установленных в данной области композиций и схем дозирования в любых случаях, когда требующему этого субъекту требуется введение соединения формулы (I).

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей, включающей и/или состоящей по существу из соединения, выбранного из группы, состоящей из

5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила;

5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила;

5-[8-[6-[(1-цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила;

5-[8-[6-[(1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила;

5-[8-[6-[(1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила;

5-[5-оксо-7-тиоксо-8-[6-[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила;

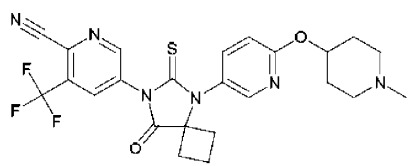
5-[8-[6-[(1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила;

5-[8-[6-[(1-аллил-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила;

5-[5-оксо-8-[6-[(1-проп-2-инил-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила а;

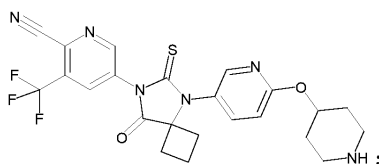
и по меньшей мере одного из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и фармацевтически приемлемого разбавителя.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемую солевую форму, и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента или фармацевтически приемлемого разбавителя.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемую солевую форму, и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента или фармацевтически приемлемого разбавителя.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, которая представляет собой твердую дозированную форму.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения и композиции в соответст-

вии со способом настоящего изобретения можно вводить с использованием любого количества и любого способа введения, эффективного для лечения рака или другого пролиферативного заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления рак или другое пролиферативное заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак или другое пролиферативное заболевание, расстройство или состояние представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ). В некоторых вариантах осуществления рак или другое пролиферативное заболевание, расстройство или состояние представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ), несущий мутацию в АР. В некоторых вариантах осуществления мутация в АР представляет собой мутацию фенилаланина (Phe)876.

В некоторых вариантах осуществления мутация в АР представляет собой мутацию Phe876 на лейцин. В некоторых вариантах осуществления мутация в АР представляет собой мутацию Phe876 на изолейцин. В некоторых вариантах осуществления мутация в АР представляет собой мутацию Phe876 на валин. В некоторых вариантах осуществления мутация в АР представляет собой мутацию Phe876 на серин. В некоторых вариантах осуществления мутация в АР представляет собой мутацию Phe876 на цистеин. В некоторых вариантах осуществления мутация в АР представляет собой мутацию Phe876 на тирозин.

В некоторых вариантах осуществления рак или другое пролиферативное заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак предстательной железы, который в результате мутации резистентен к любой терапии АР.

В некоторых вариантах осуществления рак или другое пролиферативное заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак предстательной железы, который резистентный к лечению с применением антагонистов АР второго поколения, включая без ограничений энзалутамид или ARN-509.

Настоящее изобретение охватывает распознавание того, что мутации в полипептиде АР могут привести к резистентности АР-полипептида к антиандрогенам или к преобразованию антиандрогенов в агонисты андрогенов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены соединения, которые могут быть использованы для осуществления антиандрогенного воздействия, несмотря на наличие таких мутаций.

Описанная в настоящем документе аминокислотная последовательность АР-полипептида может существовать в мутанте АР или может быть модифицирована с получением варианта мутантного АР-полипептида, при этом она содержит по меньшей мере одно (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) добавление, замену или делецию аминокислотного остатка дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе варианты АР-полипептида приводят к потере ингибирования активности АР под действием одного или более антиандрогенов на 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и до 100%. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе варианты АР-полипептида осуществляют переход антиандрогенов в агонисты андрогенных рецепторов.

Конкретные аминокислотные остатки, которые могут быть модифицированы в мутанте АР, включают без ограничений, например, E566, E589, E669, C687, A700, N772, H777, C785, F877, K911 АР-полипептида. Эти аминокислотные остатки могут быть заменены любой аминокислотой или аналогом аминокислоты. Например, в указанных положениях могут быть выполнены замены любой из встречающихся в природе аминокислот (например, аланином, аспарагиновой кислотой, аспарагином, аргинином, цистеином, глицином, глутаминовой кислотой, глутамином, гистидином, лейцином, валином, изолейцином, лизином, метионином, пролином, треонином, серином, фенилаланином, триптофаном или тирозином). В конкретных случаях замена аминокислоты представляет собой E566K, E589K, E669K, C687Y, A700T, N772S, H777Y, C785R, F877C, F877L, F877L, F877S, F877V, F877Y и/или K911E.

В некоторых вариантах осуществления мутанты АР, как описано в настоящем документе, могут включать дополнительные модификации АР-полипептида, ранее описанные в данной области, включая без ограничений, например, A597T, S648G, P683T, D696E, R727H, N728I, I738F, W741L, W741C, W741L, M743V, G751S, A871V, H874Y, T878A, T878S и P914S.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции в соответствии со способом настоящего изобретения можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения заболевания, расстройства или состояния костной ткани. В некоторых вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние костной ткани представляет собой остеопороз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в лечении заболевания, синдрома, состояния или расстройства у субъекта, включающего животное, млекопитающее и человека, в котором на заболевание, синдром, состояние или расстройство зависит от антагонизма рецептора андрогена, выбранного из группы, состоящей из рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы и метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединения фор-

мулы (I) или его фармацевтически приемлемой солевой формы для получения лекарственного средства для лечения рака предстательной железы у человека, где рак предстательной железы зависит от антагонизма одного или более типов рецепторов андрогенов.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где соединение представляет собой:

5- [8- [6- [(1-метил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

5- [5-оксо-8- [6- (4-пиперидилокси) -3-пиридил] -7-тиоксо-6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [[1- (цианометил) -4-пиперидил] окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [[1- (2-метоксиэтил) -4-пиперидил] окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [[1- (2-гидроксиэтил) -4-пиперидил] окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

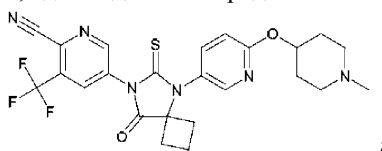
5- [5-оксо-7-тиоксо-8- [6- [[1- (2,2,2-трифторэтил) -4-пиперидил] окси] -3-пиридил] -6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

5- [8- [6- [[1- (2-фторэтил) -4-пиперидил] окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

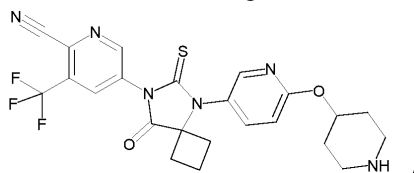
5- [8- [6- [(1-аллил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

5- [5-оксо-8- [6- [(1-проп-2-инил-4-пиперидил) окси] -3-пиридил] -7-тиоксо-6,8-дiazаспиро [3.4] октан-6-ил] -3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемую солевую форму. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую солевую форму. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую солевую форму.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, где рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Общие способы синтеза

Репрезентативные соединения настоящего изобретения можно синтезировать в соответствии с общими способами синтеза, описанными ниже и показанными на приведенных ниже схемах и в примерах. Поскольку схемы приводятся в качестве иллюстрации, настоящее изобретение не следует толковать как ограниченное химическими реакциями и условиями, описанными в схемах и примерах. Соединения, аналогичные целевым соединениям данных примеров, можно получить в соответствии с аналогичными путями. Описанные соединения подходят для применения в качестве фармацевтических агентов, как описано в настоящем документе. Различные исходные материалы, указанные на схемах и используемые в примерах, имеются в продаже или могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в данной области.

В настоящем описании, в частности в схемах и примерах, используют следующие сокращения:

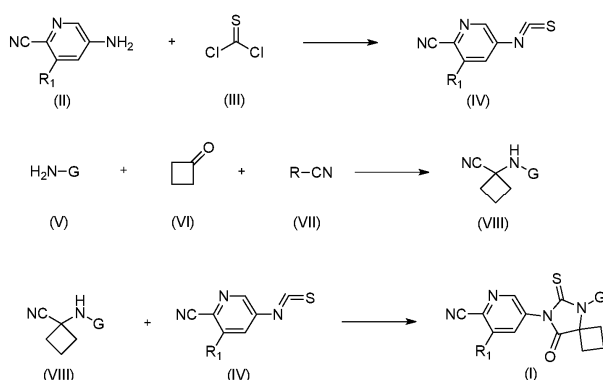
ACN ацетонитрил
 AcOH уксусная кислота
 AIBN 2,2'-азобисизобутиронитрил
 Boc трет-бутил карбамат
 BOP (бензотриазол-1-илокси) трис (диметиламино) фосфония
 гексафторфосфат
 BuLi бутиллитий
 Cbz бензилкарбамат
 CSS очищенная на активированном угле сыворотка
 DIBAL-H диизобутилалюминия гидрид
 DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
 DCC N,N-дициклогексилкарбодиимид
 ДХЭ 1,2-дихлорэтан
 ДХМ дихлорметан
 DEAD диэтилазодикарбоксилат
 DIAD диизопропилазодикарбоксилат
 DIPEA диизопропилэтиламин
 ДМА диметилацетамид
 ДМАП 4-(диметиламино) пиридин

ДМЭ диметиловый эфир этиленгликоля
 DMEM Модифицированная по способу Дульбекко среда Игла
 ДМФ диметилформамид
 ДМСО диметилсульфоксид
 ЭА этилацетат
 EDC N- (3-диметиламинопропил) -N'-этилкарбодиимид
 EDCI 1- (3-диметиламинопропил) -3-этилкарбодиимида
 гидрохлорид
 EMEM минимальная эссенциальная среда Игла
 Et этил
 Et₂O диэтиловый эфир
 EtOAc этилацетат
 EtOH этиловый спирт
 FCS фетальная сыворотка крупного рогатого скота
 ч час (-ы)
 HATU O- (7-азабензотриазол-1-ил) -N,N,N',N'-тетраметилурия
 гексафторфосфат
 HCHO формальдегид
 HCl хлористоводородная кислота
 HCOOH муравьиная кислота
 HMPA гексаметилфосфорамид
 HOBt 1-гидроксибензотриазола моногидрат
 ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография
 KCN цианид калия
 ЖХМС жидкостная хроматография высокого давления с масс-
 спектрометрией
 LDA диизопропиламид лития
 LiOH гидроксид лития
 LHMDs гексаметилдисилазид лития
 Me метил
 MeCN ацетонитрил
 MeOH метиловый спирт
 мг миллиграмм
 мин минута
 MOM метоксиметил

NaCN цианид натрия
 NaHMDS гексаметилдисилазид натрия
 NaOH гидроксид натрия
 NaO^tBu *трет*-бутоксид натрия
 NBS N-бромсукцинимид
 NH₄Cl хлорид аммония
 NMP N-метилпирролидион
 N,N-DMA N, N-диметилацетамид
 ФСБ фосфатно-солевой буфер
 Pd/C палладий на активированном угле
 Pd₂(dba)₃ трис (дибензилиденацетон) дипалладий
 Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий
 Pd(OAc)₂ диацетат палладия
 Pd(PPh₃)₄ тетраakis (трифенилфосфин) палладий
 PPh₃ трифенилфосфин
 p-TsOH пара-толуолсульфоновая кислота
 RPMI среда RPMI
 кт или КТ комнатная температура
 ТФЭ твердофазная экстракция
 TBAF фторид тетрабутиламмония
 TBDMSCl *трет*-бутилдиметилсилилхлорид
 TBTU O-бензотриазол-1-ил-N,N',N'-тетраметилурия
 гексафторфосфат
t-Bu *трет*-бутил
 TEMPO 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидилокси, свободный радикал
 ТФУ трифторуксусная кислота
 ТГФ тетрагидрофуран
 ТСХ тонкослойная хроматография
 TMS-CN триметилсилилцианид
 TMSOTf триметилсилилтрифторметансульфонат

Соединения формулы (I) можно получить в соответствии с процессом, представленным ниже на схеме 1.

Схема 1



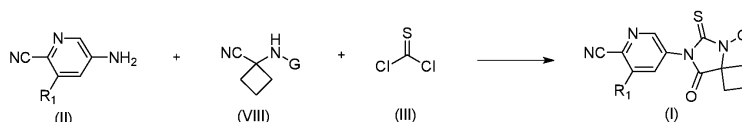
Соответственно, приемлемо замещенное соединение формулы (II), известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно подвергать взаимодействию с тиофосгеном (III) и фенилхлортионокarbonатом в присутствии приемлемо выбранного основания, такого как ДМАП, K₂CO₃, Cs₂CO₃ и т.п., в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl₃, CH₂Cl₂, 1,2-дихлорэтан, вода, ТГФ, толуол и т.п., при температуре в диапазоне от около 0 до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (IV). Приемлемо замещенное соединение формулы (V), известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно подвергать взаимодействию с цикlobутанонem (VI) в присутствии приемлемо выбранного источника цианида (VII), такого как KCN, NaCN, TMS-CN и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как уксусная кислота, EtOH, MeOH и т.п., при температуре в диапазоне от около 10 до около 130°C с

получением соответствующего соединения формулы (VIII).

Впоследствии соединение формулы (IV) можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (VIII) в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 15 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) альтернативно можно получить в соответствии с процессом, представленным ниже на схеме 2.

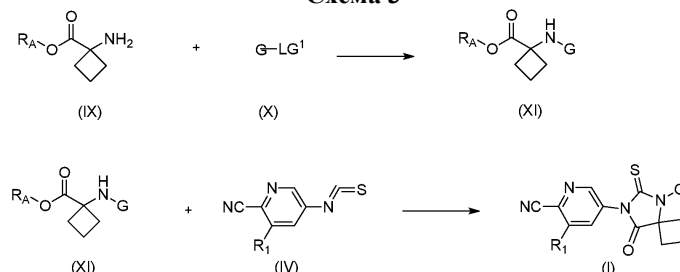
Схема 2



В альтернативном варианте осуществления приемлемо замещенное соединение формулы (II) можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (VIII), известным соединением или соединением, полученным известными способами, и тиофосгеном в присутствии кислоты Льюиса, такой как TMSOTf, AlCl₃, ZnCl₂ и т.п., в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 0 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) можно получить в соответствии с процессом, представленным ниже на схеме 3.

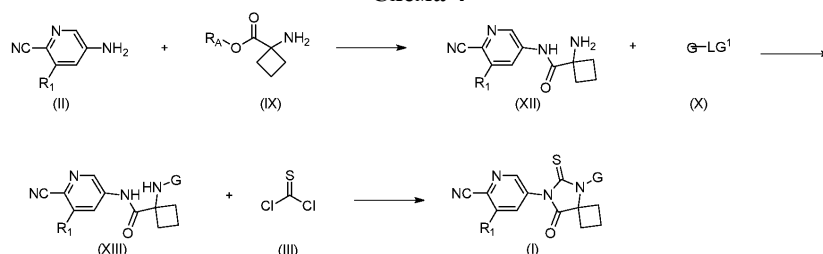
Схема 3



В альтернативном варианте осуществления приемлемо замещенное соединение формулы (IX), известное соединение или соединение, полученное известными способами, где R_A представляет собой H, алкил и т.п., можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (X), где LG¹ представляет собой уходящую группу, такую как I, Br, Cl, трифлат и т.п., в присутствии медного катализатора, такого как CuI и т.п., в присутствии приемлемо выбранного основания, такого как DBU, t-BuOK и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе, таком как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п.; при температуре в диапазоне от около 15 до около 170°C в условиях сочетания Ульмана с получением соответствующего соединения формулы (XI). Соединение формулы (XI) впоследствии подвергают взаимодействию с соединением формулы (IV) в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ТГФ, 1,4-диоксан, толуол, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 15 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) можно получить в соответствии с процессом, представленным ниже на схеме 4.

Схема 4



В альтернативном варианте осуществления приемлемо замещенное соединение формулы (II) можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (IX), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где R_A представляет собой H, алкил и т.п., с получением соответствующего соединения формулы (XII). Соединение формулы (XII) впоследствии можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (X), где LG¹ представляет собой уходящую группу, такую как I, Br, Cl, трифлат и т.п., в присутствии медного катализатора, такого как CuI и т.п., в присутствии приемлемо выбранного основания, такого как DBU, t-BuOK и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе, таком как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п.; при температуре в диапазоне от около 15 до около 170°C в условиях сочетания Ульмана с получением соответствующего соединения формулы (XIII). Соединение формулы

(XIII) впоследствии подвергают взаимодействию с тиофосгеном (III), фенилхлортионакарбонатом в присутствии приемлемо выбранного основания, такого как ДМАП, K_2CO_3 , CS_2CO_3 и т.п., в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , 1,2-дихлорэтан, вода, ТГФ, толуол и т.п., при температуре в диапазоне от около 0 до около $130^\circ C$ с получением соответствующего соединения формулы (I).

На схеме 5 проиллюстрировано получение некоторых соединений настоящего изобретения, где G

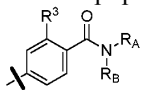
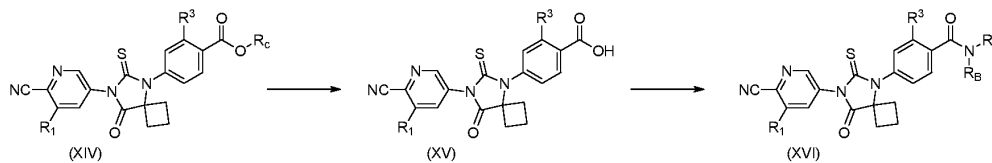
представляет собой , а R^4 представляет собой амид.

Схема 5

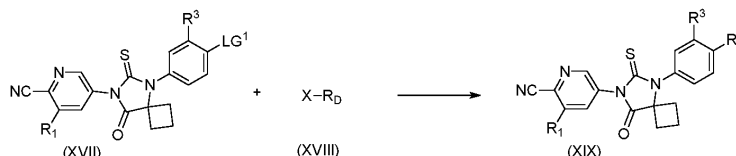


Обработка приемлемо замещенного соединения формулы (XIV), в котором R_c представляет собой C_{1-6} алкил или т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно подвергать взаимодействию с приемлемо выбранным основанием, таким как NaOH, LiOH и т.п., в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ТГФ, MeOH, вода, EtOH и т.п., при температуре в диапазоне от около 0 до около $60^\circ C$ с получением карбоновой кислоты формулы (XV). Впоследствии для получения соединений, входящих в объем изобретения, карбоновую кислоту формулы (XV) можно подвергать сочетанию с различными агентами. Например, карбоновую кислоту формулы (XV) можно подвергать взаимодействию с соответствующим образом замещенным амином формулы $H-NR_A(R_B)$ в присутствии реагента для реакций сочетания, такого как EDCI, HOBt, DCC, BOP, HATU и т.п., и основания, такого как триметиламин, DIPEA, N-метилморфолин, пиридин и т.п., в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДХМ, ДХЭ, ТГФ, ДМФ, NMP и т.п., при температуре в диапазоне от около 0 до около $150^\circ C$.

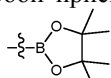
На схеме 6 проиллюстрировано получение некоторых соединений настоящего изобретения, в кото-

рых G представляет собой , а R_D включает без ограничений гетероциклический, необязательно частично ненасыщенный пиранильный или соединенный мостиковой связью гетероциклический заместитель настоящего изобретения.

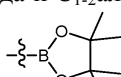
Схема 6



Соединение формулы (XVII), в котором LG^1 представляет собой приемлемо выбранную уходящую группу, такую как Cl, Br, OTf, F и т.п., представляет собой известное соединение или соединение, полученное известными способами. Соединение формулы (XVII) можно подвергнуть взаимодействию с приемлемо замещенным соединением формулы (XVIII), в котором X представляет собой приемлемо вы-

бранную уходящую группу, такую как Cl, Br, OH, трифлат, $B(OH)_2$, $B(OC_{1-2}алкил)_2$,  и т.п., известным соединением или соединением, полученным известными способами, в условиях сочетания Suzuki. Более конкретно такие условия могут включать взаимодействие соединения формулы (XVII) с соединением формулы (XVIII) в присутствии приемлемо выбранного катализатора или каталитической системы, например $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dba)_3$, $Pd(dppf)$, смеси $Pd(OAc)_2$ и PPh_3 и т.п.; в присутствии приемлемо выбранного неорганического основания, такого как K_2CO_3 , CS_2CO_3 , Na_2CO_3 и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе, таком как ДМЭ, 1,4-диоксан и т.п., предпочтительно смешанном с водой; с получением соответствующего соединения формулы (XIX).

Специалисту в данной области будет понятно, что группу заместителей R_D можно альтернативно вводить в желаемое соединение формулы (XIX) путем взаимодействия соединения формулы (XVIII), в котором группа LG^1 замещена группой формулы $-B(OR_D)_2$ (где две группы R_D одинаковы в каждом случае и выбраны из атома водорода и C_{1-2} алкила; или группы OR_D взяты вместе с атомами, к которым они

присоединены, с образованием , с приемлемо замещенным соединением формулы (XVIII), в

котором -X-заместитель может быть замещен приемлемо выбранной уходящей группой, такой как Cl, Br, трифлат, F и т.п.; В условиях сочетания Сузуки, в частности, в присутствии приемлемо выбранных катализаторов или каталитической системы, например Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(dppf), смесь Pd(OAc)₂ и PPh₃ и т.п.; в присутствии приемлемо выбранного неорганического основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе, таком как ДМЭ, 1,4-диоксан и т.п., предпочтительно смешанном с водой.

В альтернативном варианте осуществления некоторые соединения настоящего изобретения, в кото-

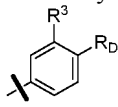
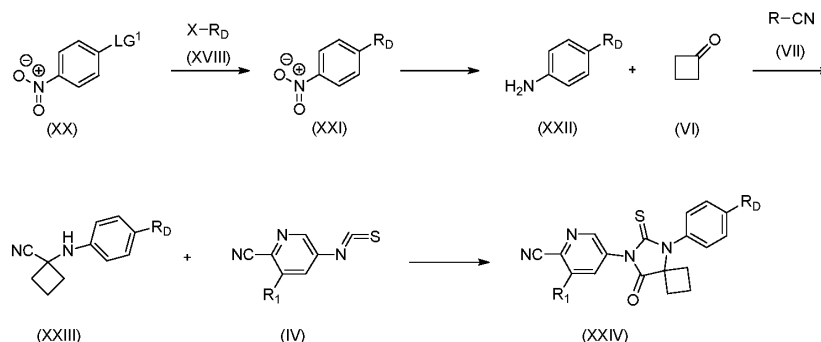
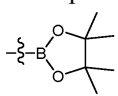
рых G представляет собой , могут быть получены в соответствии со способом, описанным на схеме 7.

Схема 7



Соединение формулы (XX), в котором LG¹ представляет собой приемлемо выбранную уходящую группу, такую как Cl, Br, OTf, F и т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно подвергать взаимодействию с приемлемо замещенным соединением формулы (XVIII), в котором X представляет собой приемлемо выбранную уходящую группу, такую как Cl, Br, OH, триф-

лат, B(OH)₂, B(OC₁₋₂алкил)₂,  и т.п., в условиях сочетания Сузуки, более конкретно в присутствии приемлемо выбранного катализатора или каталитической системы, например Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(dppf), смеси Pd(OAc)₂ и PPh₃ и т.п.; в присутствии приемлемо выбранного неорганического основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе, таком как ДМЭ, 1,4-диоксан и т.п., предпочтительно смешанном с водой; с получением соответствующего соединения формулы (XXI).

Соединение формулы (XXI) можно впоследствии подвергать взаимодействию с источником водорода в условиях гидрирования в присутствии приемлемо выбранного катализатора или каталитической системы, например Pd/C, Pt и т.п., в приемлемо выбранном растворителе, таком как MeOH, EtOAc, и т.п., с получением соответствующего соединения формулы (XXII). Соединение формулы (XXII) можно впоследствии подвергать взаимодействию с циклобутаном (VI) в присутствии приемлемо выбранного источника цианида (VII), такого как KCN, NaCN, TMS-CN и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как уксусная кислота, EtOH, MeO и т.п.; при температуре в диапазоне от около 10 до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XXIII).

Соединение формулы (XXIII) можно подвергнуть взаимодействию с соединением формулы (IV) в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 15 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (XXIV).

Специалисту в данной области известно, что, когда R_D представляет собой гетероцикл, соединения формулы (XVIII) могут быть получены, как показано в Chem. Eur. J. 2014, 20, 4414-4419 или Canadian Journal of Chemistry 1994, 72(5), 1262-72.

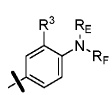
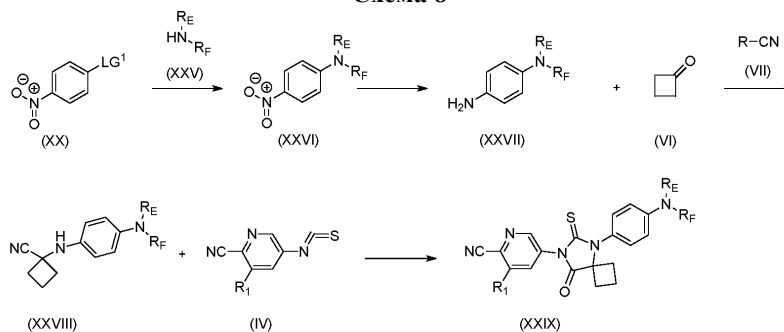
Некоторые соединения настоящего изобретения, в которых G представляет собой , а R_E и R_F могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероцикла, включающего без ограничений пиперидинил, пиперазинил, тиоморфолинил и морфолинил, могут быть получены в соответствии со способом, показанным на схеме 8.

Схема 8



Соединение формулы (XX), в котором LG^1 представляет собой приемлемо выбранную уходящую группу, такую как Cl, Br, OTf, F и т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно подвергать взаимодействию с приемлемым соединением формулы (XXV) в присутствии основания, такого как CsF, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , tBuOK, NaH и т.п., в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ТГФ, ДМФ, ДМСО, ДМА, ДМЭ и т.п.; при температуре в диапазоне от около 10 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (XXVI).

Соединение формулы (XXVI) можно впоследствии подвергать взаимодействию с источником водорода в условиях гидрирования в присутствии приемлемо выбранного катализатора или каталитической системы, например Pd/C, Pt и т.п., в растворителе, таком как MeOH, EtOAc и т.п., с получением соответствующего соединения формулы (XXVII). Соединение формулы (XXVII) можно подвергать взаимодействию с цикlobутаном (VI) в присутствии источника цианида формулы (VII), такого как KCN, NaCN, TMS-CN и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как уксусная кислота, EtOH, MeO и т.п.; при температуре в диапазоне от 10 до 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XXVIII).

Соединение формулы (XXVIII) можно подвергнуть взаимодействию с соединением формулы (IV) в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 15 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (XXIX).

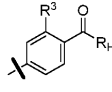
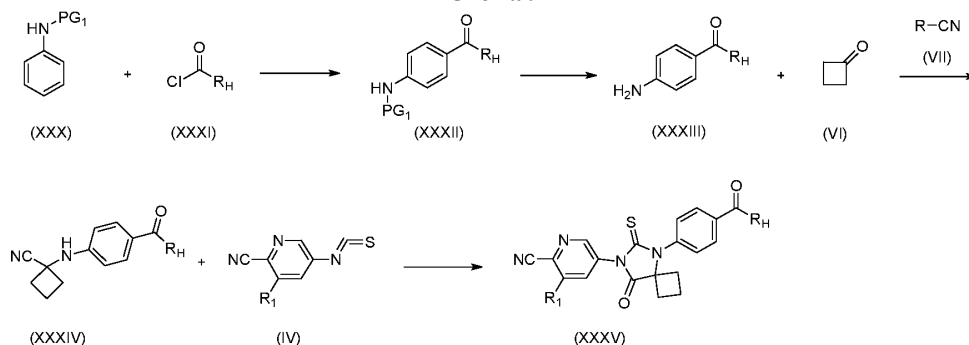
Некоторые соединения настоящего изобретения, в которых G представляет собой , а R_H включает без ограничения C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и гетероциклические заместители настоящего изобретения, могут быть получены в соответствии со способом, описанным на схеме 9.

Схема 9



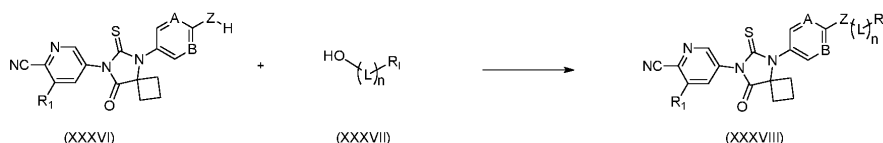
Соединение формулы (XXX), в котором PG_1 представляет собой приемлемо выбранную аминозащитную группу, такую как $-COCH_3$, $-Cbz$ и т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (XXXI) в присутствии катализатора кислоты Льюиса, такого как $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3 , $ZnCl_2$ и т.п., в условиях ацилирования по Фриделю-Крафтсу в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДХЭ, ДХМ, CH_3NO_2 и т.п., с получением соединения формулы (XXXII). Защиту соединения формулы (XXXII) можно удалять в различных обычных условиях реакции с использованием реагентов, таких как HCl, если PG_1 представляет собой ацетил, или гидрогенолиза, если PG_1 представляет собой карбоксибензил и т.п., с получением соединения формулы (XXXIII). Соединение формулы (XXXIII) можно подвергать взаимодействию с цикlobутаном (VI) в присутствии приемлемо выбранного источника цианида (VII), такого как KCN, NaCN, TMS-CN и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как уксусная кислота, EtOH, MeOH и т.п.; при температуре в диапазоне от около 10 до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XXXIV).

Соединение формулы (XXXIV) можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (IV) в

приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 15 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (XXXV).

Некоторые соединения настоящего изобретения, в которых G представляет собой заместитель i), а R^4 представляет собой $-Z-(L)_n-R_1$; или в которых G представляет собой заместитель ii), а R_7 представляет собой $-Z-(L)_n-R_z$, могут быть получены в соответствии со способом, описанным на схеме 10. На схеме 10 Z может представлять собой O или S, L представляет собой C_{1-3} -алкил и R_z представляет собой соответствующий заместитель настоящего изобретения, включающий без ограничений замещенные и незамещенные гетероциклические заместители и замещенные и незамещенные гетероциклические заместители, соединенные мостиковой связью.

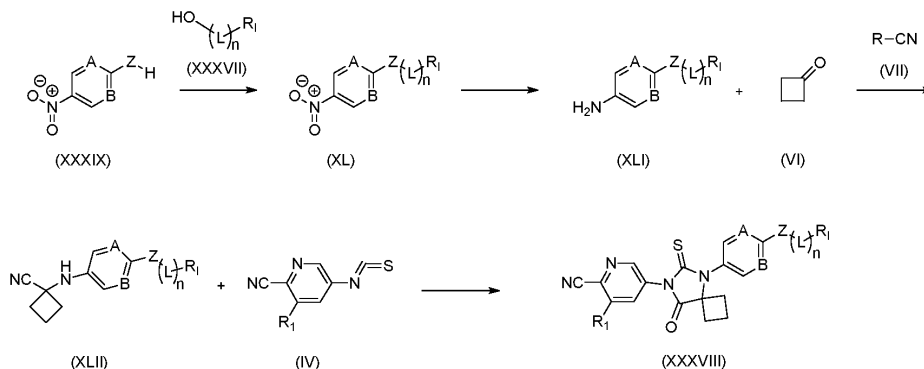
Схема 10



Обработка приемлемо замещенного соединения формулы (XXXVI) (где A представляет собой C (R^3) и B представляет собой CH; или A представляет собой CH и B представляет собой N), известного соединения или соединения, полученного известными способами, можно подвергнуть взаимодействию с приемлемо замещенным соединением формулы (XXXVII), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии DIAD, DEAD и т.п., и PPh_3 в условиях Мицунобу в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ТГФ, Et_2O и т.п.; при температуре в диапазоне от около 0 до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XXXVIII).

Альтернативный способ получения некоторых соединений формулы (XXXVIII), схема 10, показан на схеме 11. На схеме 11 A может представлять собой $CH(R^3)$, когда B представляет собой N, или A и B могут представлять собой N.

Схема 11



Приемлемо замещенное соединение формулы (XXXIX), известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно подвергать взаимодействию с приемлемо замещенным соединением формулы (XXXVII), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии DIAD, DEAD и т.п., и PPh_3 в обычных условиях Мицунобу в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ТГФ, Et_2O и т.п.; при температуре в диапазоне от около 0 до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XL).

Соединение формулы (XL) можно впоследствии подвергать взаимодействию с источником водорода в условиях гидрирования в присутствии приемлемо выбранного катализатора или каталитической системы, например Pd/C, Pt и т.п., в приемлемо выбранном растворителе, таком как MeOH, EtOAc, и т.п., с получением соответствующего соединения формулы (XLI). Соединение формулы (XLI) можно подвергать взаимодействию с цикlobутаном (VI) в присутствии приемлемо выбранного источника цианида (VII), такого как KCN, NaCN, TMS-CN и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как уксусная кислота, EtOH, MeO и т.п.; при температуре в диапазоне от около 10 до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XLII).

Впоследствии соединение формулы (XLII) можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (IV) в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 15 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (XXXVIII).

Специалисту в данной области известно, что нитрогруппа в соединении формулы (XXXIX) может быть замещена приемлемой защитной группой, которую впоследствии удаляют после реакции Мицунобу с образованием соответствующего аминного заместителя.

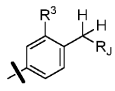
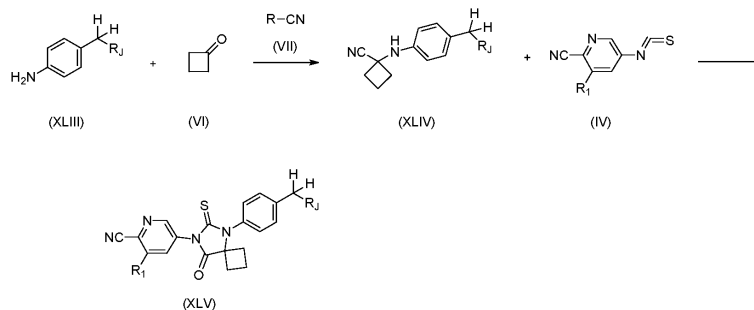
Некоторые соединения настоящего изобретения, в которых G представляет собой  (а R_j включает без ограничений замещенный и незамещенный гетероцикл и замещенный и незамещенный циклоалкил), могут быть получены в соответствии со способом, описанным на схеме 12.

Схема 12

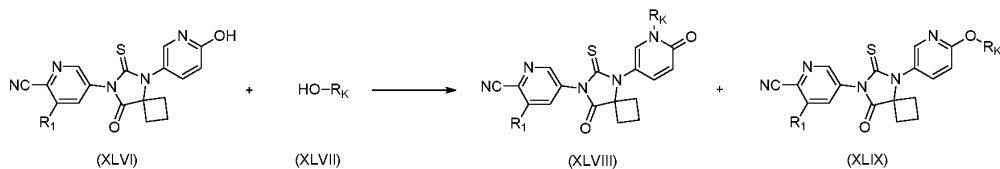


Приемлемо замещенное соединение формулы (XLIII), известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно подвергать взаимодействию с циклобутаном (VI) в присутствии приемлемо выбранного источника цианида (VII), такого как KCN, NaCN, TMS-CN и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как уксусная кислота, EtOH, MeO и т.п.; при температуре в диапазоне от около 10 до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XLIV).

Соединение формулы (XLIV) можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (IV) в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 15 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (XLV).

Некоторые соединения настоящего изобретения, в которых G представляет собой , а R_k представляет собой метил или Вос-защищенную азетидинилметильную группу, могут быть получены в соответствии со способом, описанным на схеме 13.

Схема 13



Приемлемо замещенное соединение формулы (XLVI), известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно обрабатывать соединением формулы (XLVII), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии DIAD, DEAD и т.п. и PPh₃ в условиях Мицунобу в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ТГФ, Et₂O и т.п.; при температуре в диапазоне от около 0 до около 130°C с получением соответствующих соединений формулы (XLVIII) и (XLIX).

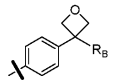
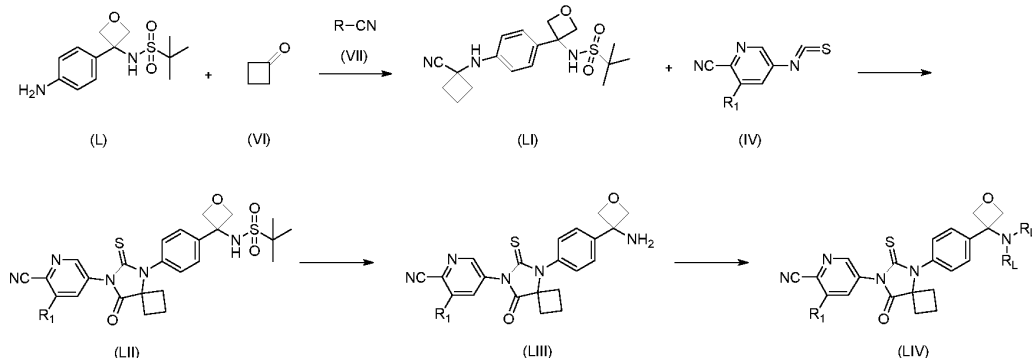
Некоторые соединения настоящего изобретения, в которых G представляет собой , а R_B представляет собой амино или диметиламино, могут быть получены в соответствии со способом, описанным на схеме 14.

Схема 14



Обработка приемлемо замещенного соединения формулы (L), известного соединения или соединения, полученного известными способами (где R_L представляет собой атом водорода или метил), может быть выполнена с применением циклобутанона (VI) в присутствии приемлемо выбранного источника цианида (VII), такого как KCN, NaCN, TMS-CN и т.п.; в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как уксусная кислота, EtOH, MeO и т.п.; при температуре в диапазоне от около 10 до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (LI).

Соединение формулы (LI) можно подвергать взаимодействию с соединением формулы (IV) в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как ДМА, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п., при температуре в диапазоне от около 15 до около 180°C с получением соответствующего соединения формулы (LII). Соединение формулы (LII) можно подвергать взаимодействию с кислотой, такой как HCl, ТФУ и т.п., в приемлемо выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как MeOH, EtOH, 1,4-диоксан, вода, ДХМ и т.п.; при температуре в диапазоне от около 0 до около 80°C с получением соответствующего соединения формулы (LIII).

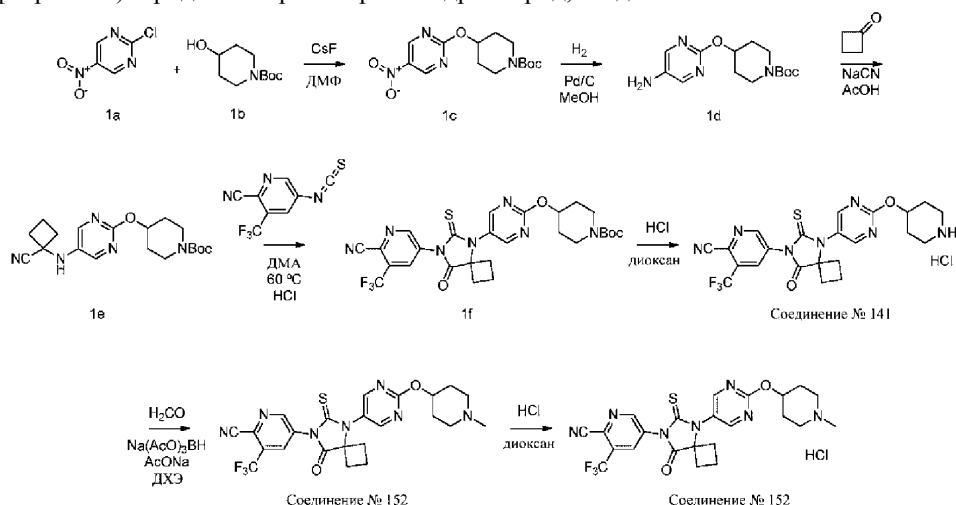
Соединение формулы LIII можно подвергать взаимодействию с R_L-LG¹, в котором уходящая группа, такая как I, Br, Cl, трифлат и т.п., в присутствии приемлемо выбранного основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N, DIPEA и т.п., в присутствии приемлемо выбранного растворителя, такого как ТГФ, ДХМ, MeCN, ДМФ, NMP, ДМСО и т.п.; при температуре в диапазоне от около 15 до около 170°C с получением соответствующего соединения формулы (LIV).

Специалисту в данной области будет очевидно, что группу-заместитель R_L можно альтернативно вводить в желаемое соединение формулы (LIV) путем взаимодействия соединения формулы (LIII) с R_L-CHO в присутствии или в отсутствие кислоты, такой как AcOH, p-TsOH, в присутствии восстанавливающего агента, такого как NaBH(AcO)₃, NaCNBH₃ и т.п., в условиях восстановительного аминирования в присутствии приемлемо выбранного растворителя, такого как ДХМ, ДХЭ, ТГФ, MeOH и т.п., при температуре в диапазоне от около 0 до около 80°C с получением соответствующего соединения формулы (LIV).

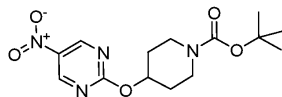
Конкретные примеры

Пример 1.

5-[8-[2-[(1-Метил-4-пиперидил)окси]пиримидин-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила гидрохлорид, соединение 152



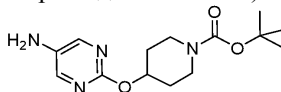
А. 4-(5-Нитропиримидин-2-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир, 1с



Фторид цезия (5,71 г, 37,6 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-5-нитропиримидина (4,0 г, 25,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (5,0 г, 25,0 ммоль) в ДМФ (120 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Нерастворимые вещества собирали фильтрованием через небольшой слой диатомовой земли. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в ЭА (40 мл) и последовательно промывали водой (40 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 35%) получили чистый продукт в виде белого твердого вещества (2,43 г, 30%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,47 (с, 9H), 1,76-1,92 (м, 2H), 1,98-2,13 (м, 2H), 3,21-3,44 (м, 2H), 3,63-4,00 (м, 2H), 5,26-5,50 (м, 1H), 9,29 (с, 2H). МС m/z 269 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$) $^+$.

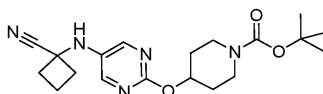
В. трет-Бутиловый эфир 4-(5-аминопиримидин-2-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты, 1d



трет-Бутиловый эфир 4-(5-нитропиримидин-2-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 9,23 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл) и охлаждали на ледяной/водяной бане в потоке азота. К холодному раствору добавляли сухой 10% Pd/C (0,6 г). Реакционный сосуд соединяли с баллоном, заполненным водородом. Впоследствии суспензию перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через слой диатомовой земли. В результате удаления растворителя получили сырой продукт, который использовали без дальнейшей обработки (2,71 г, 100%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,46 (с, 9H), 1,69-1,86 (м, 2H), 1,89-2,08 (м, 2H), 3,20-3,34 (м, 2H), 3,38 (уш. с, 2H), 3,65-3,90 (м, 2H), 4,90-5,16 (м, 1H), 8,03 (с, 2H). $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ МС m/z 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

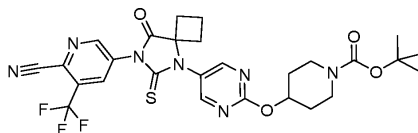
С. трет-Бутиловый эфир 4-[5-(1-цианоциклобутиламино)пиримидин-2-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты, 1е



К раствору полученного на предыдущей стадии промежуточного соединения (2,71 г, 9,23 ммоль) в уксусной кислоте (45 мл) последовательно добавляли циклобутанон (1,38 мл, 18,5 ммоль) и цианид натрия (0,90 г, 18,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии раствор концентрировали под пониженным давлением в вытяжном шкафу. Остаток отбирали в ЭА (50 мл) и промывали 1 М Na_2CO_3 (100 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до неочищенного маслянистого остатка. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 60%) получили чистый продукт (2,47 г, 71%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,47 (с, 9H), 1,72-1,86 (м, 2H), 1,91-2,07 (м, 2H), 2,12-2,31 (м, 2H), 2,31-2,45 (м, 2H), 2,68-2,88 (м, 2H), 3,17-3,37 (м, 2H), 3,70-3,91 (м, 3H), 5,00-5,16 (м, 1H), 8,05 (с, 2H). $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ МС m/z 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

D. трет-Бутиловый эфир 4-{5-[7-(6-циано-5-трифторметилпиримидин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]пиримидин-2-илокси}пиперидин-1-карбоновой кислоты, 1f

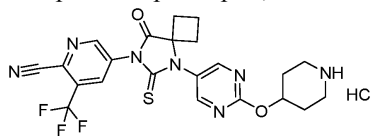


трет-Бутиловый эфир 4-[5-(1-циано-циклобутиламино)пиримидин-2-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты (2,47 г, 6,61 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиримидин-2-карбонитрил (2,73 г, 11,9 ммоль) нагревали при 60°C в ДМА (35 мл) в течение 4 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (7 мл) и добавляли 1 М HCl (7 мл). Перемешивание поддерживали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли ЭА (50 мл) и раствор промывали водой (100 мл), насыщенным 1 М раствором Na_2CO_3 (30 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением аморфного твердого вещества (3,40 г, 85%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,48 (с, 10H), 1,73-1,98 (м, 3H), 2,00-2,18 (м, 2H), 2,23-2,40 (м,

1H), 2,42-2,60 (м, 2H), 2,69-2,87 (м, 2H), 3,25-3,44 (м, 2H), 3,76-3,96 (м, 2H), 5,21-5,40 (м, 1H), 8,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 2H), 9,08 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₇H₂₈F₃N₇O₄S MC m/z 548 (M+H-tBu)⁺.

Е. 5-{8-Оксо-5-[2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил]-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрила гидрохлорид, соединение 141



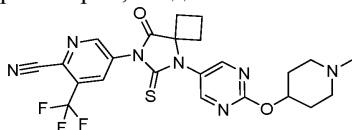
Полученный на предыдущей стадии трет-бутиловый эфир 4-{4-[7-(6-циано-5-метоксипиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]бензил}пиперидин-1-карбоновой кислоты (3,40 г, 5,63 ммоль) растворяли в диоксане (25 мл). При перемешивании добавляли безводный 4н. раствор HCl в диоксане (14,0 мл, 56,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл). В результате растирания в течение 2 ч получили белый порошок, который собирали фильтрованием и высушивали в высоком вакууме (2,86 г, 94%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,52-1,75 (м, 1H), 1,92-2,11 (м, 3H), 2,17-2,32 (м, 2H), 2,42-2,59 (м, 2H), 2,58-2,73 (м, 2H), 3,05-3,21 (м, 2H), 3,21-3,35 (м, 2H), 5,17-5,47 (м, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,08 (уш. с, 2H), 9,21 (д, J=2,0 Гц, 1H). C₂₂H₂₁ClF₃N₇O₂S MC m/z 504 (M+H)⁺.

5-{8-Оксо-5-[2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил]-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил, соединение 141:

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,71-2,30 (м, 7H), 2,42-2,58 (м, 1H), 2,66-2,83 (м, 2H), 2,85-3,01 (м, 2H), 3,18-3,34 (м, 2H), 5,06-5,36 (м, 1H), 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,50 (с, 2H), 9,08 (д, J=2,3 Гц, 1H). C₂₂H₂₀F₃N₇O₂S MC m/z 504 (M+H)⁺.

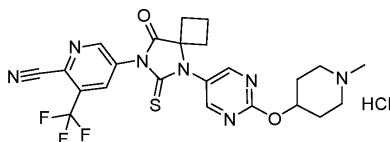
Ф. 5-[8-[2-[(1-Метил-4-пиперидил)окси]пиримидин-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 152



Формальдегид (37 мас.% в воде, 2,8 мл, 37,2 ммоль) добавляли к раствору 5-{8-оксо-5-[2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил]-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрила (2,88 г, 5,31 ммоль) и ацетата натрия (0,436 г, 5,31 ммоль) в ДХЭ (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, впоследствии в течение 45 мин тремя порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,78 г, 7,96 ммоль). Реакцию продолжали 2 ч и разбавляли ДХМ (125 мл). Раствор последовательно промывали 1 М Na₂CO₃ (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 15%) при удалении растворителя получили белую пену (2,27 г, 82%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,69-1,90 (м, 1H), 1,94-2,09 (м, 2H), 2,09-2,23 (м, 2H), 2,25-2,42 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,42-2,59 (м, 2H), 2,69-2,94 (м, 4H), 5,00-5,27 (м, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 2H), 9,09 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₃H₂₂F₃N₇O₂S MC m/z 518 (M+H)⁺.

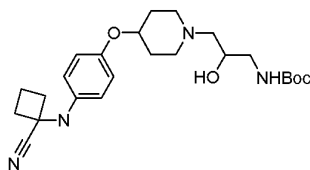
5-[8-[2-[(1-Метил-4-пиперидил)окси]пиримидин-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила гидрохлорид, соединение 152, соль HCl



Полученный на предыдущей стадии 5-[8-[2-[(1-метил-4-пиперидил)окси]пиримидин-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (2,27 г, 4,38 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл) и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (1,26 мл, 5,04 ммоль) при перемешивании. Через 1,5 ч добавляли диэтиловый эфир (50 мл), и полученную в результате суспензию перемешивали еще 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием через керамическую воронку и впоследствии промывали диэтиловым эфиром (2×15 мл). Твердое вещество собирали и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре с получением чистой соли гидрохлорид, указанной в заголовке (2,24 г, 89%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,48-1,77 (м, 1H), 1,87-2,14 (м, 2H), 2,15-2,29 (м, 2H), 2,29-2,40 (м, 1H), 2,43-2,58 (м, 2H), 2,58-2,71 (м, 2H), 2,78 (дд, J=13,7, 4,2 Гц, 3H), 3,02-3,30 (м, 2H), 3,30-3,44 (м, 2H), 3,44-3,55 (м, 1H), 5,07-5,31 (м, 0,5H), 5,31-5,46 (м, 0,5H), 8,74 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 9,21 (с, 1H), 10,75 (широкий с, 1H). C₂₃H₂₃ClF₃N₇O₂S MC m/z 518 (M+H)⁺.

Пример 1а. Синтез промежуточных соединений.
 трет-Бутил (3-(4-(4-((1-цианоциклобутил)амино)фенокси)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропил)карбамат



А. К раствору 4-(4-нитрофенокси)пиперидина (0,845 г, 3,8 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли раствор метоксида натрия в MeOH ~ 25% (0,878 мл, 4,68 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре (КТ) добавляли эпихлоргидрин (0,367 мл, 4,68 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь разбавляли EtOAc, и органический слой промывали водой и солевым раствором. Водную часть экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-нитрофенокси)-1-(оксиран-2-илметил)пиперидина, непосредственно используемого на следующей стадии.

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,81-1,97 (м, 2H), 1,98-2,13 (м, 2H), 2,24-2,36 (м, 1H), 2,36-2,58 (м, 3H), 2,71-2,85 (м, 3H), 2,85-2,96 (м, 1H), 3,05-3,17 (м, 1H), 4,36-4,57 (м, 1H), 6,94 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 8,19 (д, $J=9,2$ Гц, 2H); $C_{14}H_{18}N_2O_4$ МС m/z 279 ($M+H$) $^+$.

В. Водный аммиак (8,23 мл, 95,05 ммоль) добавляли к раствору 4-(4-нитрофенокси)-1-(оксиран-2-илметил)пиперидина в 1,4-диоксане (20 мл). После перемешивания при 60°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи смесь оставляли для охлаждения до КТ, и растворитель концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 2,0 М аммиака в MeOH в ДХМ от 0 до 100%) с получением 1-амино-3-(4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-ил)пропан-2-ола в виде желтого масла (1,13 г, 43%). $C_{14}H_{21}N_3O_4$ МС m/z 296 ($M+H$) $^+$.

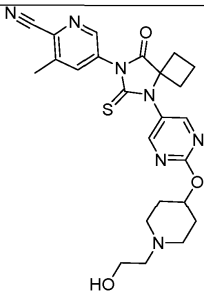
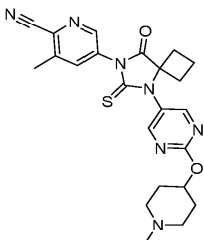
С. Ди-трет-бутилдикарбонат (0,545 мл, 2,54 ммоль) добавляли к раствору 1-амино-3-(4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-ил)пропан-2-ола (0,716 г, 2,42 ммоль) в ДХМ (10 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре растворитель концентрировали, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 30%) с получением трет-бутил-(2-гидрокси-3-(4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-ил)пропил)карбамата (0,455 г, 75%) в виде желтого масла.

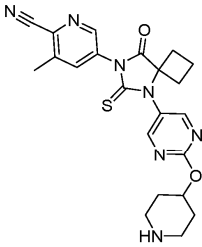
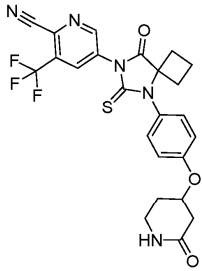
1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,44 (с, 9H), 1,78-1,95 (м, 2H), 1,96-2,16 (м, 2H), 2,27-2,46 (м, 3H), 2,53-2,76 (м, 2H), 2,85-2,99 (м, 1H), 2,98-3,15 (м, 1H), 3,24-3,46 (м, 1H), 3,65-3,88 (м, 1H), 4,39-4,58 (м, 1H), 4,99 (уш. с, 1H), 6,94 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 8,19 (д, $J=9,3$ Гц, 2H); $C_{19}H_{29}N_3O_6$ МС m/z 396 ($M+H$) $^+$.

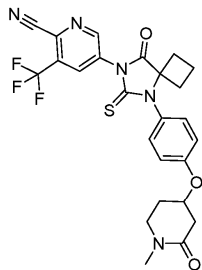
Д. Раствор трет-бутил-(2-гидрокси-3-(4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-ил)пропил)карбамата (0,45 г, 1,138 ммоль) в MeOH (10 мл) продували с использованием азота и вакуума. Добавляли палладий на древесном угле (10% влажности, 0,12 г), и смесь гидрировали (20 psi) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю, осадок промывали MeOH, и растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-(3-(4-(4-аминофенокси)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропил)карбамата (0,416 г, 93%) в виде коричневой пены, используемой непосредственно на следующей стадии.

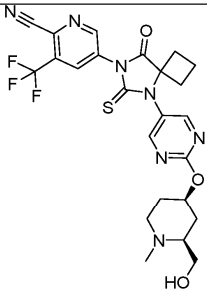
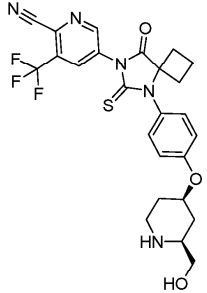
1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 1,37 (с, 9H), 1,52-1,76 (м, 2H), 1,87-2,05 (м, 2H), 2,15-2,39 (м, 4H), 2,63-2,79 (м, 2H), 2,79-2,95 (м, 1H), 2,95-3,12 (м, 1H), 3,52-3,80 (м, 1H), 4,42-4,69 (м, 2H), 6,65 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 8,17 (д, $J=9,1$ Гц, 2H). $C_{19}H_{31}N_3O_4$ МС m/z 366 ($M+H$) $^+$.

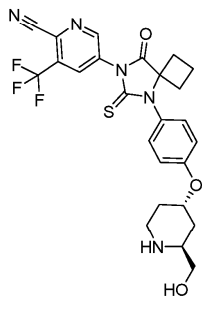
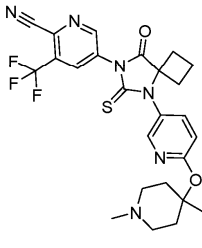
Е. Циклобутанон (0,23 мл, 3,1 ммоль) и цианид натрия (0,152 г, 3,1 ммоль) последовательно добавляли к раствору полученного на предыдущей стадии промежуточного соединения (0,613 г, 0,738 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии раствор концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл), насыщенным водным $NaHCO_3$ (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного осадка. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH/DCM (1/20) в ДХМ от 0 до 50%) получили трет-бутил-(3-(4-(4-((1-цианоциклобутил)амино)фенокси)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропил)карбамат (0,204 г, 20%); $C_{24}H_{36}N_4O_4$ МС m/z 445 ($M+H$) $^+$. Следуя методике, описанной в примере 1 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как было бы легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

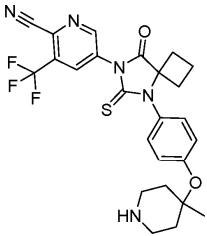
№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
254		5-[8-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]пиримидин-
		5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиримидин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,63-1,90 (м, 1H), 2,22-2,54 (м, 5H), 2,65 (с, 3H), 2,70-2,93 (м, 4H), 3,13-3,40 (м, 4H), 3,58-3,75 (м, 2H), 3,99-4,17 (м, 2H), 5,34-5,72 (м, 1H), 7,82 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,55 (с, 2H), 8,66 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 11,88 (уш. с, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$. HCl МС m/z 494 (M+H)$^+$.
247		3-метил-5-[8-[2-[[1-метил-4-пиперидил]окси]пиримидин-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]пиримидин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,69-1,88 (м, 1H), 2,22-2,37 (м, 3H), 2,37-2,54 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,68-2,90 (м, 4H), 2,82 (д, $J=4,3$ Гц, 3H), 3,15-3,34 (м, 2H), 3,35-3,51 (м, 2H), 3,35-3,51 (м, 2H), 5,38-5,64 (с, 1H), 7,82 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,55 (с, 2H), 8,67 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 12,78 (с, 1H).

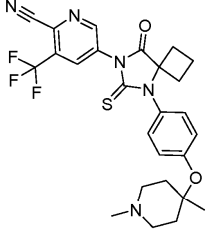
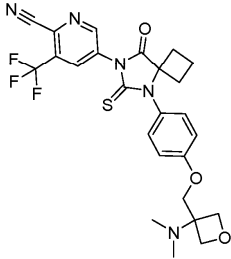
		$C_{23}H_{25}N_7O_2S \cdot HCl$ МС m/z 464 (M+H) ⁺ .
246		3-метил-5-[5-оксо-8-[2-(4-пиперидилокси)пиридин-5-ил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,69-1,87 (м, 1H), 2,23-2,39 (м, 3H), 2,39-2,53 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,69-2,85 (м, 2H), 3,24-3,60 (м, 4H), 5,24-5,65 (м, 1H), 7,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,53 (с, 2H), 8,66 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,83 (уш. с, 2H). $C_{22}H_{23}N_7O_2S \cdot HCl$ МС m/z 450 (M+H) ⁺ .
195		(R,S)-5-[5-оксо-8-[4-[(2-оксо-4-пиперидил)окси]фенил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,62-1,83 (м, 1H), 2,05-2,35 (м, 3H), 2,45-2,80 (м, 6H), 3,29-3,44 (м, 1H), 3,58-3,75 (м, 1H), 4,77-4,93 (м, 1H), 5,86 (уш. с, 1H), 7,08 (д, J=8,9 Гц, 2H),

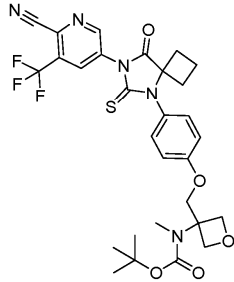
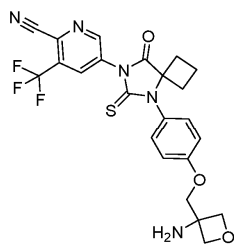
		7,24 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{24}H_{20}F_3N_5O_3S$ МС m/z 516 (M+H)⁺.
189		(R,S)-5-[8-[4-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,54-1,86 (м, 1H), 2,08-2,37 (м, 3H), 2,43-2,85 (м, 6H), 3,02 (с, 3H), 3,24-3,38 (м, 1H), 3,53-3,76 (м, 1H), 4,71-5,00 (м, 1H), 7,07 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 9,10 (с, 1H). $C_{25}H_{22}F_3N_5O_3S$ МС m/z 530 (M+H)⁺.
226		5-[8-(2SR, 4RS) [4-[[2-(гидроксиметил)-1-метил-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆)

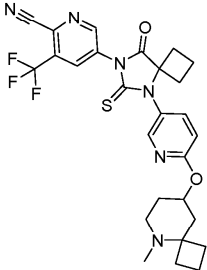
		δ 1,36 (к, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,46-1,69 (м, 2H), 1,89-2,09 (м, 3H), 2,11-2,21 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,36-2,48 (м, 2H), 2,54-2,70 (м, 2H), 2,78-2,94 (м, 1H), 3,28-3,44 (м, 1H), 3,49-3,65 (м, 1H), 4,27-4,46 (м, 1H), 4,49 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,09-7,21 (м, 2H), 7,29 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,76 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $C_{26}H_{26}F_3N_5O_3S$ MC m/z 546 (M+H)⁺.
223		5-[8-(2SR, 4RS) [4-[[2-(гидроксиметил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,35-1,48 (м, 1H), 1,49-1,63 (м, 1H), 1,64-1,78 (м, 1H), 1,82-2,06 (м, 3H), 2,36-2,47 (м, 2H), 2,55-2,69 (м, 2H), 2,77-3,07 (м, 3H), 3,20-3,39 (м, 3H), 4,74-4,89 (м, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,73 (д, $J=2,1$ Гц,

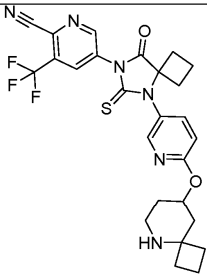
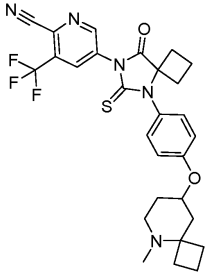
		1H), 9,20 (д, J=2,0 Гц, 1H). C₂₅H₂₄F₃N₅O₃S MC m/z 532 (M+H)⁺.
222		5-[8-(2SR, 4SR) [4-[2-(гидроксиметил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,10 (к, J=11,5 Гц, 1H), 1,31-1,65 (м, 2H), 1,89-2,15 (м, 4H), 2,34-2,48 (м, 2H), 2,53-2,76 (м, 4H), 2,98-3,10 (м, 1H), 3,23-3,36 (м, 3H), 4,31-4,55 (м, 1H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 2H), 8,75 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,21 (д, J=2,0 Гц, 1H). C₂₅H₂₄F₃N₅O₃S MC m/z 532 (M+H)⁺.
210		5-[8-[6-[(1,4-диметил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,26 (с,

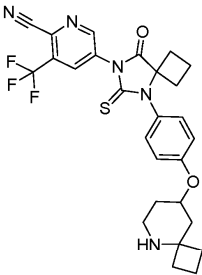
		3H), 1,56-1,86 (м, 6H), 1,71 (с, 3H), 2,16-2,36 (м, 2H), 2,34-2,44 (м, 2H), 2,47-2,64 (м, 2H), 2,64-2,78 (м, 2H), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=8,8, 2,7$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{25}H_{25}F_3N_6O_2S$ МС m/z 531 (M+H)⁺.
140		5-[8-[4-[(4-метил-4-пиперидил)окси]фенил]-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,45 (с, 3H), 1,59-1,77 (м, 1H), 1,80-1,97 (м, 3H), 2,06-2,32 (м, 2H), 2,45-2,79 (м, 5H), 3,00-3,14 (м, 2H), 3,14-3,31 (м, 2H), 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{25}H_{24}F_3N_5O_2S$ МС m/z 516 (M+H)⁺.
143		5-[8-[4-[(1,4-диметил-4-пиперидил)окси]фенил]-оксо-7-тиоксо-6,8-

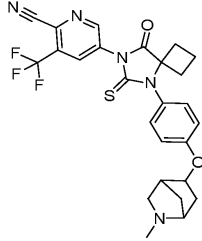
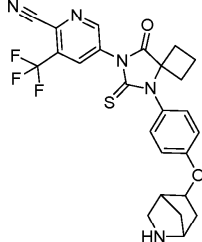
		дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,42 (с, 3H), 1,60-1,77 (м, 2H), 1,77-1,99 (м, 4H), 2,05-2,31 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,46-2,82 (м, 4H), 7,06-7,23 (м, 4H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 530 (M+H)$^+$.
208		5-[8-[[4-[[3-(диметиламино)оксетан-3-ил]метокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44-1,68 (м, 1H), 1,85-2,11 (м, 1H), 2,34-2,48 (м, 2H), 2,55-2,71 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 4,55 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,68 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,51 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,76 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

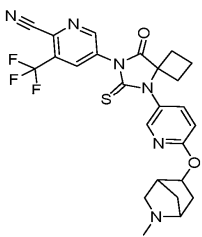
		$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3S$ MC m/z 532 (M+H) ⁺ .
196		трет-бутил-N-[3-[[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]фенокси]метил]оксетан-3-ил]-N-метилкарбамат. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,38 (с, 9H), 1,46-1,66 (м, 1H), 1,84-2,08 (м, 1H), 2,36-2,47 (м, 2H), 2,54-2,70 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 4,37 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,73 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,0 Гц, 1H). $C_{29}H_{30}F_3N_5O_5S$ MC m/z 618 (M+H)⁺.
145		5-[8-[4-[(3-аминооксетан-3-ил)метокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,18 (уш. с, 2H), 1,46-1,62 (м, 1H), 1,96-2,18 (м, 1H), 2,32-2,63 (м, 4H), 4,35 (с,

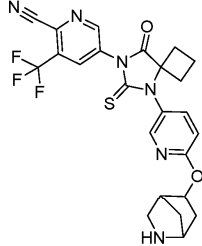
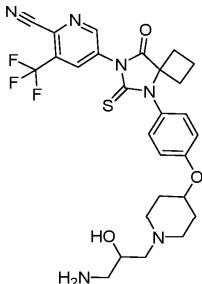
		2H), 4,55 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,74 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,03 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,28 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,98 (д, $J=2,2$ Гц, 1H) . $C_{23}H_{20}F_3N_5O_3S$ MC m/z 504 (M+H)⁺.
194		(<i>R,S</i>)-5-[8-[6-[(9-метил-9-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,62-1,93 (м, 7H), 1,99-2,11 (м, 1H), 2,15-2,37 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,47-2,66 (м, 3H), 2,66-2,86 (м, 3H), 5,06-5,33 (м, 1H), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,8$, 2,7 Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H) . $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2S$ MC m/z 557 (M+H)⁺.
188		(<i>R,S</i>)-5-[8-[6-(9-азаспиро[3.5]нонан-6-илокси)-3-пиридил]-5-оксо-

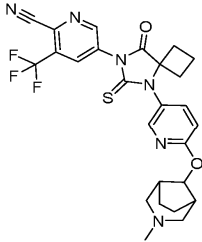
		7-тиоксо-6,8- дiazаспи́ро[3.4]октан-6- ил]-3- (трифторметил)пиридин-2- карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,61-1,80 (м, 3H), 1,80-1,99 (м, 3H), 2,00-2,27 (м, 5H), 2,27-2,40 (м, 2H), 2,46- 2,63 (м, 2H), 2,65-2,79 (м, 2H), 2,88 (тд, $J=12,5$, 11,6, 2,9 Гц, 1H), 3,02- 3,16 (м, 1H), 5,13-5,41 (м, 1H), 6,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,8$, 2,7 Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 543 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
178		(<i>R,S</i>)-5-[8-[4-[(9-метил-9- азаспи́ро[3.5]нонан-6- ил)окси]фенил]-5-оксо-7- тиоксо-6,8- дiazаспи́ро[3.4]октан-6- ил]-3- (трифторметил)пиридин-2- карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,61-1,92 (м, 7H), 1,94-2,09 (м, 1H), 2,15-2,37 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,47-2,75

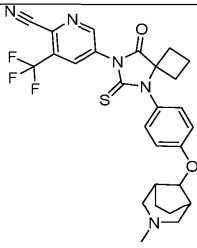
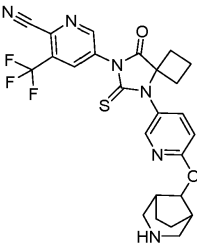
		(м, 5H), 2,74-2,89 (м, 1H), 4,29-4,52 (м, 1H), 7,07 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,17-7,24 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{28}H_{28}F_3N_5O_2S$ МС m/z 556 (M+H)⁺.
151		(<i>R,S</i>)-5-[8-[4-(9-азаспиро[3.5]нонан-6-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,55-1,76 (м, 5H), 1,78-2,02 (м, 3H), 2,02-2,15 (м, 3H), 2,17-2,35 (м, 2H), 2,51-2,74 (м, 4H), 2,74-2,85 (м, 1H), 2,96-3,14 (м, 1H), 4,28-4,53 (м, 1H), 7,07 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,3$ Гц, 1H). $C_{27}H_{26}F_3N_5O_2S$ МС m/z 542 (M+H)⁺.
176		(<i>R,S</i>)-5-[8-[4-(2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-

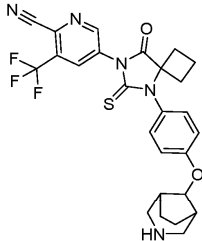
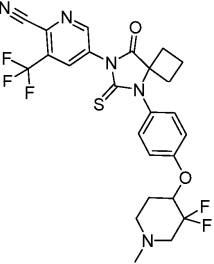
		дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,59-1,80 (м, 4H), 1,95 (дд, $J=13,3$, 6,7 Гц, 1H), 2,14-2,34 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,55-2,74 (м, 4H), 3,29 (с, 1H), 4,54 (уш. с, 1H), 7,04 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 528 $(\text{M}+\text{H})^+$.
150		(<i>R,S</i>)-5-[8-[4-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,46-1,58 (м, 1H), 1,59-1,75 (м, 4H), 1,80 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,97 (ддд, $J=13,3$, 6,7, 2,4 Гц, 1H), 2,14-2,33 (м, 1H), 2,48-2,77 (м, 5H), 2,84-2,97 (м, 1H), 3,60 (с, 1H), 4,30 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,04

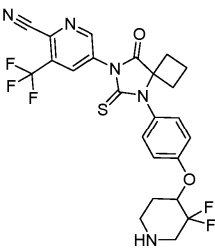
		(д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{25}H_{22}F_3N_5O_2S$ МС m/z 514 $(M+H)^+$.
177		(<i>R,S</i>)-5-[8-[6-[(2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,61-1,83 (м, 4H), 2,03 (дд, $J=13,8$, 7,0 Гц, 1H), 2,18-2,36 (м, 1H), 2,41-2,62 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,63-2,79 (м, 3H), 3,44 (с, 1H), 5,29 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,7$, 2,7 Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,3$ Гц, 1H). $C_{25}H_{23}F_3N_6O_2S$ МС m/z 529 $(M+H)^+$.
165		(<i>R,S</i>)-5-[8-[6-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-илокси)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-

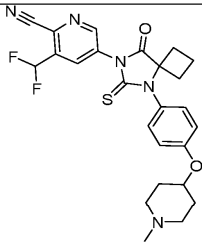
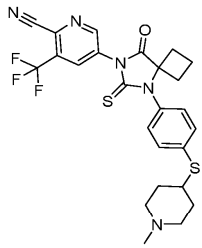
		ил]-3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,57-1,88 (м, 4H), 2,04 (ддд, $J=13,6, 7,1, 2,4$ Гц, 1H), 2,17-2,35 (м, 1H), 2,43-2,78 (м, 7H), 2,89-2,98 (м, 1H), 3,69 (с, 1H), 5,00 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,8, 2,7$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,3$ Гц, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 515 (M+H)$^+$.
157		5-[8-[4-[[1-(3-амино-2-гидроксипропил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,48-1,58 (м, 1H), 1,60-1,78 (м, 2H), 1,90-2,07 (м, 4H), 2,20-2,70 (м, 9H), 2,72-2,84 (м, 3H), 2,83-2,98 (м, 2H), 3,73-3,91 (м, 2H), 4,39-4,53 (м, 2H), 7,15 (д, $J=8,7$

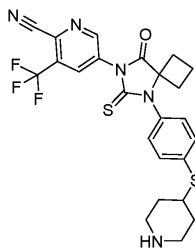
		Гц, 2H), 7,29 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,75 (с, 1H), 9,20 (с, 1H). $C_{27}H_{29}F_3N_6O_3S$ МС m/z 575 (M+H)⁺.
147		5-[8-[6-[(3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,50-1,63 (м, 2H), 1,67-1,83 (м, 1H), 1,95-2,09 (м, 2H), 2,21-2,38 (м, 1H), 2,42-2,60 (м, 4H), 2,60-2,77 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 3,15-3,47 (м, 4H), 5,14 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=8,9$, 2,6 Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{26}H_{25}F_3N_6O_2S$ МС m/z 543 (M+H)⁺.
146		5-[8-[4-[(3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-

		(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,45-1,63 (м, 2H), 1,63-1,79 (м, 1H), 1,90-2,06 (м, 2H), 2,15-2,36 (м, 1H), 2,45-2,64 (м, 4H), 2,64-2,76 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 3,19-3,42 (м, 4H), 4,52 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 9,10 (с, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 542 $(\text{M}+\text{H})^+$.
139		5-[8-[6-(3-азабицикло[3.2.1]октан-8-илокси)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,63-1,87 (м, 3H), 1,96-2,09 (м, 2H), 2,21-2,35 (м, 1H), 2,43 (уш. с, 1H), 2,46-2,62 (м, 4H), 2,62-2,80 (м, 2H), 3,02 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,52 (д, $J=12,6$ Гц, 2H), 5,01-5,25 (м, 1H), 6,95-7,11 (м, 1H), 7,48-7,63 (м, 1H), 8,12

		(с, 1H), 8,36 (с, 1H), 9,11 (с, 1H). C₂₅H₂₃F₃N₆O₂S MC m/z 529 (M+H)⁺.
138		5-[8-[4-(3-азабицикло[3.2.1]октан-8-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,63-1,81 (м, 3H), 1,95-2,06 (м, 2H), 2,13-2,32 (м, 1H), 2,45-2,78 (м, 6H), 3,00 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,55 (д, J=12,5 Гц, 2H), 4,51-4,60 (м, 1H), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 2H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₆H₂₄F₃N₅O₂S MC m/z 528 (M+H)⁺.
137		(R,S)-5-[8-[4-(3,3-дифтор-1-метил-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц,

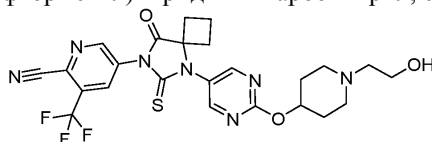
		хлороформ-<i>d</i>) δ 1,62-1,79 (м, 1H), 2,03-2,32 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,47-2,73 (м, 6H), 2,75-2,98 (м, 2H), 4,39-4,69 (м, 1H), 7,16 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=9,0$ Гц, 3H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{25}H_{22}F_5N_5O_2S$ МС m/z 552 (M+H)⁺.
136		(<i>R,S</i>)-5-[8-[4-[(3,3-дифтор-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,64-1,79 (м, 1H), 2,00-2,14 (м, 2H), 2,15-2,33 (м, 2H), 2,48-2,76 (м, 5H), 2,76-2,93 (м, 1H), 2,95-3,17 (м, 2H), 3,23-3,47 (м, 1H), 4,50-4,75 (м, 1H), 7,18 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{24}H_{20}F_5N_5O_2S$ МС m/z 538 (M+H)⁺.
41		3-(дифторметил)-5-[8-[4-

		[(1-метил-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,60-1,78 (м, 2H), 1,87-2,06 (м, 3H), 2,06-2,30 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,46-2,74 (м, 4H), 2,73-2,90 (м, 2H), 4,36-4,54 (м, 1H), 7,01-7,12 (м, 3H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,31 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,02 (д, $J=2,3$ Гц, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 598 (M+H)$^+$.
242		5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)сульфанил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45-1,65 (м, 1H), 1,70-1,88 (м, 2H), 1,89-2,03 (м, 2H), 2,10-2,30 (м, 2H), 2,35-2,47 (м, 2H), 2,56-2,68 (м, 2H), 2,75 (уш. с, 3H), 2,92-3,10 (м, 2H), 3,42-3,53 (м, 2H), 7,40 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=8,2$ Гц, 2H),

		8,75 (с, 1H), 9,21 (с, 1H). C ₂₅ H ₂₄ F ₃ N ₅ OS ₂ . HCl MC m/z 532 (M+H) ⁺ .
240		5-[5-оксо-8-[4-(4-пиперидилсульфанил)фенил]-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,47-1,66 (м, 1H), 1,66-1,86 (м, 2H), 1,89-2,05 (м, 1H), 2,07-2,22 (м, 2H), 2,32-2,48 (м, 2H), 2,56-2,71 (м, 2H), 2,90-3,11 (м, 2H), 3,21-3,42 (м, 3H), 3,62-3,79 (м, 1H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,75 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,91 (уш. с, 2H), 9,22 (д, J=2,0 Гц, 1H). C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₅ OS ₂ . (HCl) ₂ MC m/z 518 (M+H) ⁺

Пример 2.

5-[8-[2-[[1-(2-Гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]пиримидин-6-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 252



Смесь 5-(8-оксо-5-(2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил)-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,15 г, 0,298 ммоль), (2-бромэтоксиг)трет-бутилдиметилсилана (0,128 мл, 0,596 ммоль) и Et₃N (0,082 мл, 0,596 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. К смеси добавляли дополнительное количество (2-бромэтоксиг)трет-бутилдиметилсилана (0,128 мл, 0,596 ммоль) и Et₃N (0,082 мл, 0,596 ммоль), и после перемешивания при 50°C в течение ночи смесь разбавляли EtOAc и водным 1,0 М Na₂CO₃. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-(5-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)окси)пиримидин-5-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,06 г, 29%).

C₃₀H₃₈F₃N₇O₃SSi MC m/z 661,8 (M+H)⁺.

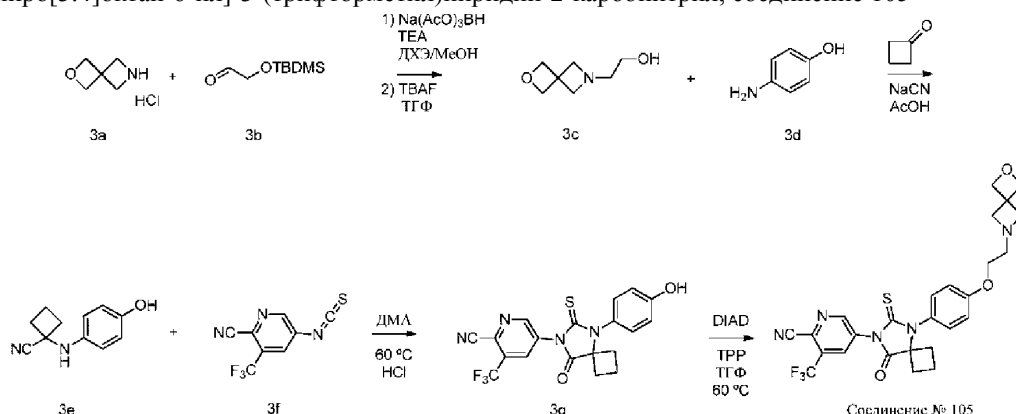
TBAF (0,043 г, 0,136 ммоль) добавляли к раствору 5-(5-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)окси)пиримидин-5-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,06, 0,09 ммоль) в ТГФ (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 дней растворитель удаляли под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 10 до 50%). Впоследствии остаток очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ хроматографии (от 75% водного 25 mM NH₄CO₃/25% ACN до 38% водного 25 mM NH₄CO₃/62% ACN-MeOH) с получением 5-(8-оксо-5-(2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил)-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,06 г, 12%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,70-1,88 (м, 1H), 1,89-2,07 (м, 2H), 2,06-2,20 (м, 2H), 2,22-2,41 (м, 1H), 2,41-2,55 (м, 4H), 2,61 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,68-2,83 (м, 2H), 2,83-2,98 (м, 2H), 3,64 (т, J=5,4 Гц, 2H), 5,05-5,31 (м, 1H), 8,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 2H), 9,08 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₄H₂₄F₃N₇O₃S MC m/z

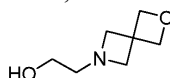
548 (M+H)⁺.

Пример 3.

5-[8-[4-[2-(6-Окса-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 105



А. 2-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)этанол, 3с

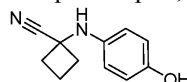


2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептана полуоксалат (0,30 г, 208 ммоль) и триэтиламин (0,87 мл, 4,16 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в смеси ДХЭ (50 мл) и MeOH (5 мл). К полученному в результате раствору при перемешивании добавляли (трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид (0,79 мл, 4,16 ммоль). Триацетоксиборгидрид натрия (0,88 г, 4,16 ммоль) добавляли порциями в течение 45 мин. По завершении реакции (2 ч) смесь разбавляли ДХМ (75 мл) и промывали 1 М Na₂CO₃ (50 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением маслянистого остатка, который использовали без дальнейшей обработки (0,536 г, 100%).

Неочищенное масло растворяли в ТГФ (30 мл) и обрабатывали TBAF тригидратом (0,985 г, 3,12 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Впоследствии раствор концентрировали и выделяли продукт препаративной ЖХ (градиент от 5 до 37% ACN/MeOH 50/50 в 25 мМ водном растворе NH₄HCO₃). Целевые фракции отбирали и концентрировали с получением масла (0,298 г, 100%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,59 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,37 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,55 (с, 4H), 4,59 (с, 4H), 8,21 (с, 1H). C₇H₁₃NO₂ МС m/z 144 (M+H)⁺.

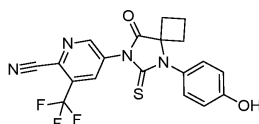
В. 1-(4-Гидроксифениламино)циклобутанкарбонитрил, 3е



Цианид натрия (1,01 г, 20,6 ммоль) добавляли к раствору циклобутанона (5,13 мл, 68,7 ммоль) и 4-аминофенола (5,0 г, 45,8 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч. Раствор концентрировали под пониженным давлением. Остаток распределяли между ЭА (500 мл) и 1 М Na₂CO₃ (250 мл). Органический слой дополнительно промывали насыщенным NaHCO₃ (250 мл), соевым раствором (250 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. В результате хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 3% MeOH в ДХМ) получили чистый продукт в виде бежевого твердого вещества (6,94 г, 78%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,79-1,97 (м, 1H), 2,05-2,27 (м, 3H), 2,29-2,46 (м, 2H), 3,80 (уш. с, 1H), 4,82 (уш. с, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,75 (д, J=8,6 Гц, 2H). C₁₁H₁₂N₂O МС m/z 189 (M+H)⁺.

С. 5-[5-(4-Гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил, 3г

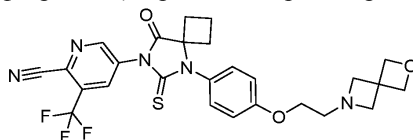


1-(4-Гидроксифениламино)циклобутанкарбонитрил (6,93 г, 29,1 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (6,67 г, 29,1 ммоль) нагревали в течение ночи при 60 °C в ДМА (116 мл) и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (58 мл) и добавляли 1 М HCl (58 мл). Перемешивание поддерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли ЭА (500 мл), и раствор промывали водой (250 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (250 мл) и соевым раствором (250 мл). Объединенные водные слои снова экстраги-

ровали ЭА (500 мл). Органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 65%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением. В результате кристаллизации из ACN (50 мл) получили белое твердое вещество (7,92 г, 63%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 1,45-1,66 (м, 1H), 1,87-2,07 (м, 1H), 2,35-2,49 (м, 2H), 2,54-2,71 (м, 2H), 6,95 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,76 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,92 (с, 1H). $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

D. 5-[8-[4-[2-(6-Окса-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 105

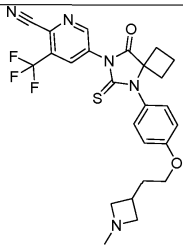
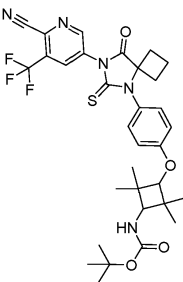


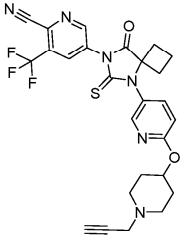
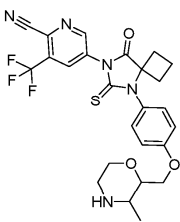
5-[5-(4-Гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (0,57 г, 1,36 ммоль), 2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)этанол (0,195 г, 1,36 ммоль) и трифенилфосфин (0,71 г, 2,72 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (15 мл) в атмосфере азота и нагревали при 65°C. Добавляли по каплям раствор диизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 0,54 мл, 2,72 ммоль) в ТГФ (5 мл) в течение 15-20 мин. По завершении добавления реакцию продолжали в течение 2 ч при той же температуре. Впоследствии смесь охлаждали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток хроматографировали на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%). Чистые фракции концентрировали до аморфного твердого вещества. В результате растирания в диэтиловом эфире получили белый порошок (0,0157 г, 21%).

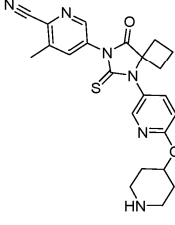
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,58-1,79 (м, 1H), 2,09-2,34 (м, 1H), 2,46-2,76 (м, 4H), 2,87 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,57 (с, 4H), 4,05 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77 (с, 4H), 7,07 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,3$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ MC m/z 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

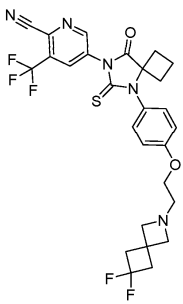
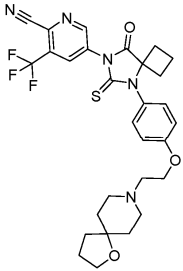
Следуя методике, описанной в примере 3 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

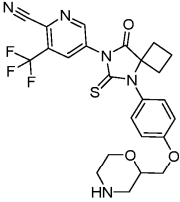
№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
H-2		5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)окси]фенил]-5,7-диоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,60-1,82 (м, 1H), 1,84-2,01 (м, 2H), 2,02-2,16 (м, 2H), 2,19-2,32 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,44-2,69 (м, 5H), 2,69-2,86 (м, 2H), 4,21-4,65 (м, 1H), 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,59 (с, 1H), 9,35 (с, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ MC m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
142		5-[8-[4-[2-(1-метилазетидин-3-

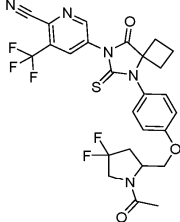
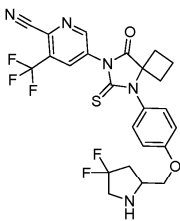
		ил) этокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,22-1,43 (м, 1H), 1,72-1,90 (м, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,16-2,28 (м, 3H), 2,29-2,40 (м, 2H), 2,81-2,90 (м, 2H), 3,31-3,41 (м, 2H), 3,69 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 6,71 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,91 (с, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 516 (M+H)$^+$.
110		трет-бутил-N-[3-[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]фенокси]-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамат. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,17 (с, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,62-1,80 (м, 1H), 1,46 (с, 6H), 2,07-2,38 (м, 1H), 2,48-2,78 (м, 4H), 7,03 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,37

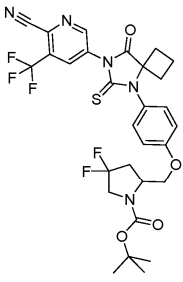
		(C, 1H), 9,10 (C, 1H) . C₃₂H₃₆F₃N₅O₄S MC m/z 644 (M+H)⁺.
104		5-[5-оксо-8-[6-[(1-проп-2-инил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,64-1,83 (м, 1H), 2,19-2,43 (м, 3H), 2,42-2,63 (м, 3H), 2,63-2,82 (м, 4H), 3,22-3,41 (м, 2H), 3,41-3,60 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 5,48-5,54 (м, 1H), 6,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 9,10 (с, 1H) C₂₆H₂₃F₃N₆O₂S MC m/z 541 (M+H)⁺.
91		(R, S), (R, S)-5-[8-[4-[(5-метилморфолин-2-ил) метокси] фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3- (трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,21 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,59-1,78

		(м, 1H), 2 (уш. с, 1H) 2,13-2,32 (м, 1H), 2,49-2,76 (м, 4H), 3,00-3,16 (м, 3H), 3,51-3,65 (м, 1H), 3,72-3,83 (м, 1H), 3,95-4,08 (м, 1H), 4,13-4,22 (м, 1H), 4,22-4,34 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,1 Гц, 1H). C₂₅H₂₄F₃N₅O₃S MC m/z 532 (M+H)⁺.
87		3-метил-5-[5-оксо-8-[(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,49-1,69 (м, 1H), 1,84-2,06 (м, 3H), 2,11-2,29 (м, 2H), 2,29-2,47 (м, 2H), 2,55-2,70 (м, 2H), 3,02-3,20 (м, 2H), 3,20-3,36 (м, 2H), 5,20-5,40 (м, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,99 (уш. с, 2H). C₂₃H₂₄N₆O₂S. HCl MC m/z 449 (M+H)⁺.

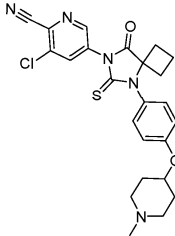
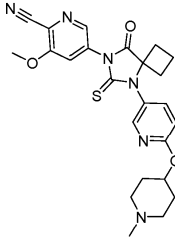
83		5-[8-[4-[2-(2,2-дифтор-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,57-1,79 (м, 1H), 2,13-2,38 (м, 1H), 2,49-2,68 (м, 4H), 2,72 (т, $J=12,3$ Гц, 4H), 2,91 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,48 (с, 4H), 4,07 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 578 (M+H)$^+$.
82		5-[8-[4-[2-(3-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)этокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,60-1,90 (м, 8H), 2,14-2,37 (м, 1H), 2,49-2,78 (м, 7H),

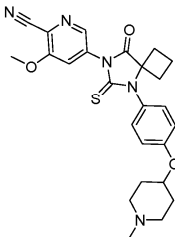
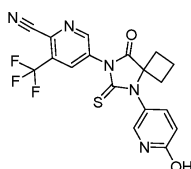
		2,84-3,10 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,86 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,09-4,50 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{29}H_{30}F_3N_5O_3S$ МС m/z 586 (M+H)⁺.
74		5-[8-[4-(морфолин-2-илметокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,58-1,79 (м, 1H), 2,17 (уш. с, 1H), 2,47-2,75 (м, 5H), 2,76-2,88 (м, 1H), 2,88-3,05 (м, 2H), 3,06-3,20 (м, 1H), 3,68-3,84 (м, 1H), 3,89-4,04 (м, 3H), 4,04-4,13 (м, 1H), 7,10 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{24}H_{22}F_3N_5O_3S$ МС m/z 518 (M+H)⁺.
71		5-[8-[4-[(1-ацетил-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси]фенил]-5-оксо-

		7-тиоксо-6,8- диазаспиرو[3.4]октан-6- ил]-3- (трифторметил) пиридин-2- карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,62-1,82 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,15-2,34 (м, 1H), 2,47- 2,84 (м, 6H), 3,90 (т, $J=12,1$ Гц, 2H), 4,17-4,34 (м, 2H), 4,63-4,80 (м, 1H), 7,14 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ МС m/z 580 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
54		5-[8-[4-[(4,4- дифторпирролидин-2- ил) метокси] фенил]-5-оксо- 7-тиоксо-6,8- диазаспиرو[3.4]октан-6- ил]-3- (трифторметил) пиридин-2- карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,63-1,77 (м, 1H), 2,10-2,33 (м, 2H), 2,35-2,76 (м, 6H), 3,15-3,45 (м, 2H), 3,71- 3,90 (м, 1H), 3,97-4,17 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=6,7$

		Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $C_{24}H_{20}F_5N_5O_2S$ МС m/z 538 ($M+H$) ⁺ .
56		трет-бутил-2-[[4-[6-[6- циано-5-(трифторметил)-3- пиридил]-5-оксо-7-тиоксо- 6,8-дiazаспиро[3.4]октан- 8-ил]фенокс]метил]-4,4- дифторпирролидин-1- карбоксилат. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,49 (с, 9H), 1,60-1,79 (м, 1H), 2,14-2,37 (м, 1H), 2,47- 2,77 (м, 6H), 3,71 (к, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,79-4,02 (м, 1H), 4,03-4,22 (м, 1H), 4,22-4,35 (м, 1H), 4,35-4,56 (м, 1H), 7,13 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{29}H_{28}F_5N_5O_4S$ МС m/z 638 ($M+H$) ⁺ .
63		5-[8-[6-[1-(2- гидроксиэтил)-4- пиперидил]окси]-3- пиридил]-5-оксо-7-тиоксо- 6,8-дiazаспиро[3.4]октан- 6-ил]-3- (трифторметил) пиридин-2- карбонитрил.

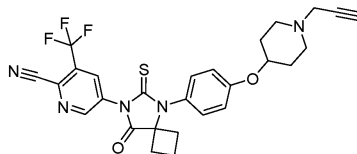
		¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,50–1,71 (м, 1H), 1,88–2,19 (м, 3H), 2,19–2,36 (м, 2H), 2,37–2,49 (м, 2H), 2,57–2,75 (м, 2H), 3,08–3,27 (м, 3H), 3,45 (с, 1H), 3,53–3,69 (м, 2H), 3,74–3,92 (м, 2H), 5,14–5,45 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 10,33 (уш. с, 1H). C₂₅H₂₅F₃N₆O₃S. HCl MC m/z 547 (M+H)⁺.
44		3-хлор-5-[5-оксо-8-[4-(4-пиперидилокси)фенил]-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 1,45–1,63 (м, 1H), 1,82–2,05 (м, 3H), 2,09–2,25 (м, 2H), 2,34–2,46 (м, 2H), 2,54–2,67 (м, 2H), 3,02–3,17 (м, 2H), 3,20–3,29 (м, 2H), 4,63–4,84 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 2H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,03 (уш. с, 2H).

		$C_{23}H_{22}ClN_5O_2S \cdot HCl$ MC m/z 468 (M+H) ⁺ .
24		3-хлор-5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,46-1,63 (м, 1H), 1,88-2,35 (м, 5H), 2,35-2,47 (м, 2H), 2,54-2,69 (м, 2H), 2,77 (уш. с, 3H), 2,98-3,26 (м, 2H), 3,26-3,34 (м, 1H), 3,42-3,54 (м, 1H), 4,42-4,96 (м, 1H), 7,12-7,28 (м, 2H), 7,28-7,46 (м, 2H), 8,54 (д, <i>J</i>=2,0 Гц, 1H), 8,90 (д, <i>J</i>=2,0 Гц, 1H), 10,80 (с, 1H). $C_{24}H_{24}ClN_5O_2S \cdot HCl$ MC m/z 482 (M+H)⁺.
25		3-метокси-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,47-1,70 (м, 1H), 1,86-2,10 (м, 2H), 2,11-2,24 (м, 2H), 2,22-2,37 (м, 1H), 2,37-2,46 (м, 2H), 2,57-2,71 (м, 2H), 2,78 (дд, <i>J</i>=11,6, 4,6 Гц,

		3H), 3,05-3,28 (м, 2H), 3,30-3,42 (м, 1H), 3,42-3,54 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 5,16-5,42 (м, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8$, 4,1 Гц, 1H), 7,82 (ддд, $J=9,0$, 6,6, 2,5 Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=4,5$, 2,5 Гц, 1H), 8,45 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 10,62 (уш. с, 1H). $C_{24}H_{26}N_6O_3S$. HCl MC m/z 479 (M+H)⁺.
23		3-метокси-5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44-1,63 (м, 1H), 1,77-2,04 (м, 2H), 2,04-2,19 (м, 2H), 2,23-2,36 (м, 1H), 2,36-2,46 (м, 2H), 2,56-2,68 (м, 2H), 2,79 (уш. с, 3H), 3,00-3,27 (м, 2H), 3,29-3,36 (м, 1H), 3,43-3,61 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 4,57-4,90 (м, 1H), 7,21 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,04 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 10,17 (уш. с, 1H).
		$C_{25}H_{27}N_5O_3S$. HCl MC m/z 478 (M+H)⁺.
18		5-[8-(6-гидрокси-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,58-1,81 (м, 1H), 1,87-2,13 (м, 1H), 2,36-2,68 (м, 4H), 6,51 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=9,7$, 2,7 Гц, 1H), 7,60 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,18 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 11,98 (уш. с, 1H). $C_{18}H_{12}F_3N_5O_2S$ MC m/z 420 (M+H)⁺.

Пример 4.

5-[5-Оксо-8-[4-[(1-проп-2-инил-4-пиперидил)окси]фенил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 107

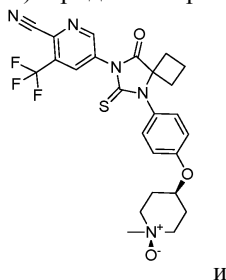


К раствору 5-(8-оксо-5-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколонитрила (0,3 г, 0,598 ммоль) в Et₃N (0,125 мл, 0,897 ммоль) и MeCN (4 мл) добавляли 80% раствор пропаргилбромида в толуоле (0,077 мл, 0,718 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток разбавляли ДХМ (60 мл) и органический слой промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH/ДХМ (1/50) от 0 до 100%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением. Впоследствии остаток очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ хроматографии (от 70% водного 25 mM раствора NH₄HCO₃/30% ACN до 27% водного 25 mM раствора NH₄HCO₃/73% ACN). Целевые фракции собирали, концентрировали и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества, дополнительно растирали с Et₂O, фильтровали и высушивали с получением 5-[5-оксо-8-[4-[(1-проп-2-инил-4-пиперидил)окси]фенил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,138 г, 42%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,59-1,85 (м, 2H), 1,85-2,02 (м, 2H), 2,00-2,16 (м, 2H), 2,28 (с, 1H), 2,45-2,76 (м, 6H), 2,76-2,98 (м, 2H), 3,36 (с, 2H), 4,29-4,50 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,3 Гц, 1H). C₂₇H₂₄F₃N₅O₂S MC m/z 540 (M+H)⁺.

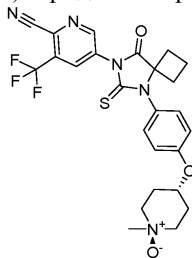
Пример 5.

5-[8-[4-(1-Метил-1-оксидопиперидин-1-ий-4-ил)оксифенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 191



и

5-[8-[4-(1-метил-1-оксидопиперидин-1-ий-4-ил)оксифенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 190



К раствору 5-(5-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколонитрила (9,29 г, 18,033 ммоль) в безводном хлороформе (250 мл) добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (6,062 г, 27,05 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. По окончании реакции (3 ч) смесь распределяли между водным 1,0 M раствором Na₂CO₃ и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного цис/транс-5-[8-[4-(1-метил-1-оксидопиперидин-1-ий-4-ил)оксифенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила. Реакцию повторяли второй раз с получением общего количества 13,27 г неочищенного цис/транс-5-[8-[4-(1-метил-1-оксидопиперидин-1-ий-4-ил)оксифенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (от 81% водного 25 mM раствора NH₄HCO₃/19% MeCN-MeOH до 45% водного 25 mM раствора NH₄HCO₃/55% MeCN-MeOH). Изомерную смесь разделяли посредством обращенно-фазовой хроматографии (от 72% водного 0,1% раствора HCOOH/28% ACN-MeOH до 36% водного 0,1%

раствора HCOOH/64% ACN-MeOH) с получением сначала соединения 191 (цис-изомер, продукт, элюирующий первым), а впоследствии соединения 190 (транс-изомер, продукт, элюирующий вторым).

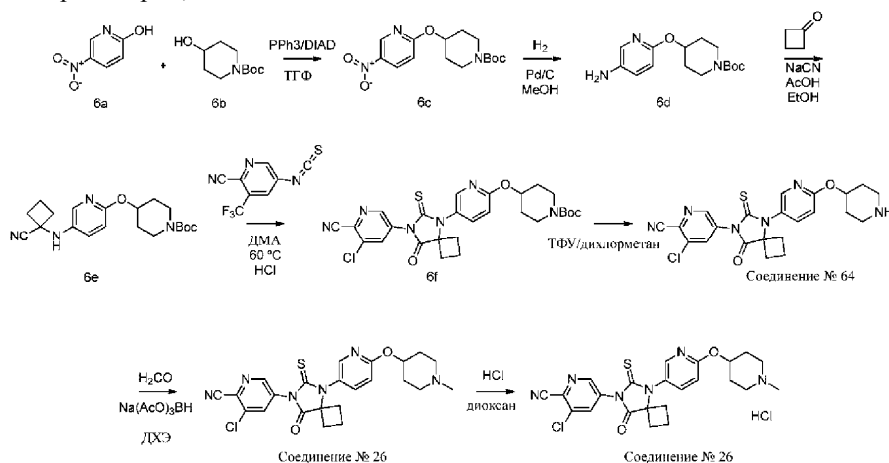
Для каждой серии собранных фракций водный слой нейтрализовали твердым Na₂CO₃, экстрагировали ДХМ, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения 191 и соединения 190 в виде пены, каждое из которых дополнительно растирали с образованием желтого твердого вещества: соединения 191, (цис-изомер, 2,1 г, 30%) и соединения 190 (транс-изомер, 0,58 г, 8,7%).

Соединение 191: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,45-1,64 (м, 1H), 1,78-2,04 (м, 4H), 2,34-2,46 (м, 3H), 2,62 (м, 2H), 3,00-3,12 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,49-3,66 (м, 2H), 4,72-4,83 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,6 Гц, 2H), 8,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,0 Гц, 1H). C₂₅H₂₄F₃N₅O₃S MC m/z 532 (M+H)⁺.

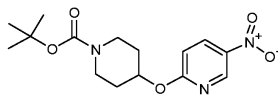
Соединение 190: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,47-1,64 (м, 1H), 1,88-2,11 (м, 4H), 2,22-2,46 (м, 3H), 2,55-2,72 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,19-3,31 (м, 2H), 3,44-3,57 (м, 2H), 4,49-4,66 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,75 (с, 1H), 9,21 (с, 1H). C₂₅H₂₄F₃N₅O₃S MC m/z 532 (M+H)⁺.

Пример 6.

3-Хлор-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонил, соединение 26

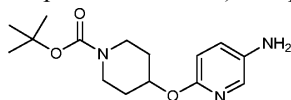


А. трет-Бутиловый эфир 4-(5-нитропиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты, 6с



К раствору 2-гидрокси-5-нитропиридина (10 г, 69,24 ммоль) в тетрагидрофуране (350 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 1-Бос-4-гидрокси-пиперидин (18,67 г, 90 ммоль) и трифенилфосфин (54,5 г, 207,7 ммоль). Наконец по каплям добавляли DIAD (40,9 мл, 207,7 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный материал выливали в смесь вода/NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент этилацетат-гептан от 5 до 30%). Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали в высоком вакууме с получением продукта (22,3 г, 99%). C₁₅H₂₂N₃O₅ MC m/z 224,2 (M-100+H)⁺.

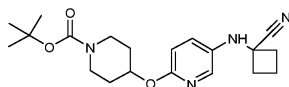
В. трет-Бутиловый эфир 4-(5-аминопиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты, 6d



Раствор трет-бутилового эфира 4-(5-нитропиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (22,4 г, 69,24 ммоль) в метаноле (210 мл) продували азотом. Впоследствии к раствору добавляли влажный катализатор 10% Pd/C (1,34 г). Смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 14 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через диатомовую землю, и растворитель выпаривали в вакууме с получением продукта (20,3 г, 100%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,46 (с, 9H), 1,56-1,80 (м, 2H), 1,80-2,11 (м, 2H), 3,06-3,39 (м, 2H), 3,62-3,95 (м, 2H), 5,05 (тт, J=7,8, 3,7 Гц, 1H), 6,53-6,59 (м, 1H), 7,01 (дд, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,9 Гц, 1H). C₁₅H₂₃N₃O₃ MC m/z 294,2 (M+H)⁺.

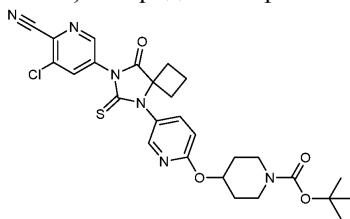
С. трет-Бутиловый эфир 4-[5-(1-циано-циклобутиламино)пиридин-2-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты, 6е



К раствору трет-бутилового эфира 4-(5-аминопиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (20,3 г, 69,2 ммоль) и циклобутанона (10,35 мл, 138,5 ммоль) в смеси этанола (56 мл) и уксусной кислоты (56 мл) добавляли цианид натрия (13,57 г, 276,95 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 15 ч. Впоследствии раствор выливали в воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, впоследствии высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент метанол-дихлорметан от 0 до 10%). Очищенные фракции объединяли и концентрировали досуха. Остаток перекристаллизовали из диизопропилового эфира с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (17,75 г, 70%).

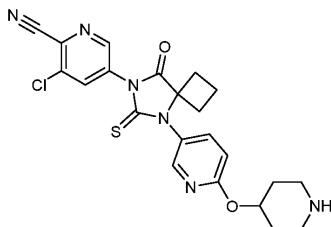
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,47 (с, 9H), 1,61-1,81 (м, 2H), 1,89-2,01 (м, 2H), 2,12-2,27 (м, 1H), 2,31-2,45 (м, 2H), 2,76 (ддд, $J=11,8, 8,2, 5,7$ Гц, 2H), 3,16-3,35 (м, 2H), 3,63-3,85 (м, 3H), 5,10 (дт, $J=8,0, 4,1$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=8,8, 2,9$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=2,9$ Гц, 1H). $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ MC m/z 373,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

D. трет-Бутиловый эфир 4-{5-[7-(5-хлор-6-циано-пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]пиридин-2-илокси} пиперидин-1-карбоновой кислоты, 6f



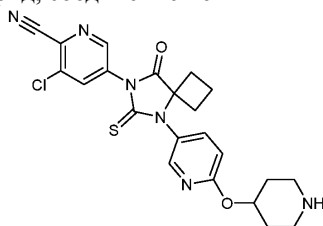
Раствор трет-бутилового эфира 4-[5-(1-цианоциклобутиламино)пиридин-2-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты (13,36 г, 35,86 ммоль) и 3-хлор-5-изотиоцианатопиридин-2-карбонитрила (7,02 г, 35,86 ммоль) в N,N-диметилацетамиде нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение 15 ч. Смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Добавляли метанол (50 мл) и 1 M HCl (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, впоследствии высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент этилацетат - гептан от 5 до 40%). Фракции объединяли и концентрировали досуха с получением продукта в виде пены (17,3 г, 84,9%). $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ MC m/z 513,0 ($\text{M}-55$) $^+$.

G. 3-Хлор-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил, соединение 64



К раствору 4-{5-[7-(5-хлор-6-циано-пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]пиридин-2-илокси} пиперидин-1-карбоновой кислоты (17,3 г, 30,4 ммоль) в дихлорметане (90 мл) при 0°C в атмосфере азотом добавляли трифторуксусную кислоту (60 мл). Впоследствии смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, впоследствии выпаривали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент метанол - дихлорметан от 0 до 10%). Фракции продукта объединяли и концентрировали до сухого остатка с получением продукта в виде пены (10,2 г, 72%). $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 468,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

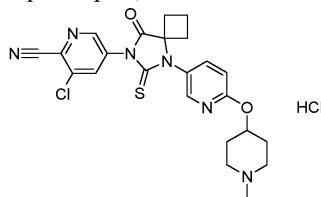
H. 3-Хлор-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрила гидрохлорид, соединение 26



К раствору 3-хлор-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]-октан-6-ил]пиридина-2-карбонитрила в этилацетате добавляли 4н. раствор хлорида водорода в диоксане с последующим выпариванием растворителей. Полученное бежевое твердое вещество суспендировали в 40 мл ацетонитрила и перемешивали при 50°C в течение 20 мин, впоследствии охлаждали до комнатной температуры и собирали фильтрованием. Впоследствии белое твердое вещество высушивали под пониженным давлением до постоянной массы (6,4 г, 88%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,59 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 1,93-2,05 (м, 3H), 2,17-2,31 (м, 2H), 2,39-2,47 (м, 2H), 2,59-2,71 (м, 2H), 3,07-3,31 (м, 4H), 5,28-5,37 (м, 1H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,8$, 2,6 Гц, 1H), 8,24 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,23 (с, 2H). $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 468,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

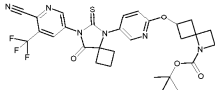
I. 3-Хлор-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]-октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрила гидрохлорид, соединение 26

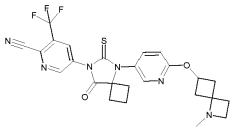
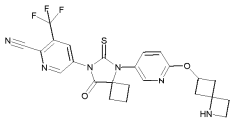


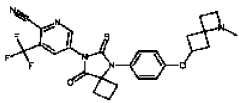
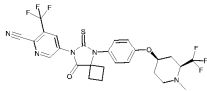
Формальдегид (37 мас.% в воде, 0,143 мл, 1,92 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (0,300 г, 0,64 ммоль) в ДХЭ (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, впоследствии добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,407 г, 1,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч и разбавляли этилацетатом. Раствор последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент метанол - дихлорметан от 0 до 10%). Фракции чистого продукта объединяли и концентрировали досуха. Соль гидрохлорид получали добавлением 4н. раствора хлористого водорода в диоксане к раствору продукта в этилацетате с последующим выпариванием растворителей. Впоследствии белое твердое вещество соединения 26 высушивали под пониженным давлением до постоянной массы (0,176 г, 35%).

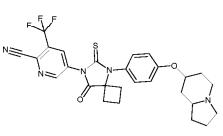
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,43-1,60 (м, 1H), 1,84-2,00 (м, 3H), 2,04-2,16 (м, 2H), 2,19-2,39 (м, 1H), 2,44 (т, $J=1,9$ Гц, 3H), 2,51-2,61 (м, 1H), 2,64-2,83 (м, 3H), 3,02-3,17 (м, 2H), 3,37-3,46 (м, 1H), 5,04-5,41 (м, 1H), 7,01 (дд, $J=8,8$, 4,1 Гц, 1H), 7,75 (ддд, $J=8,9$, 6,4, 2,7 Гц, 1H), 8,17 (дд, $J=4,5$, 2,6 Гц, 1H), 8,47 (с, 0H), 8,83 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 10,33-10,84 (м, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 483,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Следуя методике, описанной в примере 6 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
153		трет-бутил-6-[[5-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[34]октан-8-ил]-2-пиридил]окси]-3-азаспиро[3.3]гептан-3-карбоксилат. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,39-1,58 (м, 9H), 1,63-1,77 (м, 1H), 2,10-2,57 (м, 7H), 2,61-2,76 (м, 2H), 3,04-3,33 (м, 2H), 3,77 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 5,07-5,84 (м, 1H), 6,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,8$, 2,7 Гц, 1H), 8,08 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ МС m/z 559,0

		(M-55) ⁺ .
193		5-[8-[6-[(3-метил-3-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,21-1,35 (м, 2H), 1,64 (дд, J=62,0, 19,2 Гц, 6H), 2,15-2,36 (м, 1H), 2,41-2,60 (м, 3H), 2,66-2,78 (м, 4H), 3,25-3,54 (м, 1H), 5,17-5,40 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₅H₂₃F₃N₆O₂S MC m/z 529,0 (M+H)⁺
148		5-[8-[4-(3-азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,57-1,82 (м, 1H), 2,10-2,33 (м, 1H), 2,37-2,77 (м, 8H), 2,85-3,01 (м, 2H), 3,62 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,75

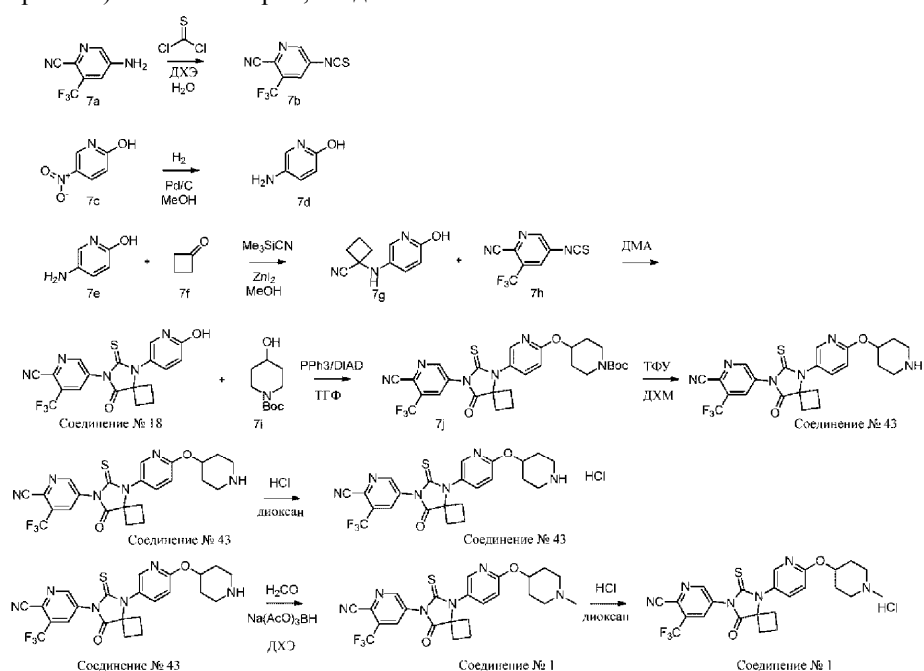
		(с, 2H), 4,33-4,53 (м, 1H), 6,92-6,98 (м, 2H), 7,14-7,24 (м, 2H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,2 Гц, 1H). $C_{25}H_{22}F_3N_5O_2S$ МС m/z 514,0 $(M+H)^+$
166		5-[8-[4-[(3-метил-3-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,20-1,32 (м, 1H), 1,60-1,79 (м, 1H), 2,14-2,39 (м, 5H), 2,39-2,81 (м, 8H), 3,30 (т, J=7,0 Гц, 2H), 4,36-4,60 (м, 1H), 6,98 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,2 Гц, 1H). $C_{26}H_{24}F_3N_5O_2S$ МС m/z 528,0 $(M+H)^+$
158		5-[8-[4-[(2SR, 4RS)-1-метил-2-(трифторметил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,49-1,64 (м, 1H), 1,66-1,95 (м, 2H), 2,09-2,30 (м, 2H), 2,32-2,44 (м,

		2H), 2,47 (с, 3H), 2,51-2,87 (м, 5H), 2,98-3,17 (м, 1H), 4,23-4,41 (м, 1H), 7,07 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,19-7,25 (м, 2H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₆H₂₃F₆N₅O₂S MC m/z 584,0 (M+H)⁺
156		5-[8-[4-(1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-7-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,44-1,73 (м, 6H), 1,80-2,06 (м, 2H), 2,10-2,28 (м, 4H), 2,36 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,51-2,76 (м, 4H), 3,01-3,17 (м, 1H), 3,21 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,20-4,47 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₇H₂₆F₃N₅O₂S MC m/z 542,1 (M+H)⁺

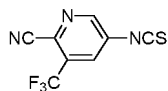
Пример 7.

5-(8-Оксо-5-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспи́ро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 43 и

5-(5-(6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспи́ро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 1

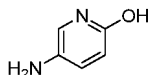


А. 5-Изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил, 7b



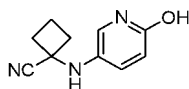
К раствору 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрила (14,97 г, 80 ммоль) в хлороформе (150 мл) добавляли воду (90 мл), и смесь интенсивно перемешивали. Впоследствии по каплям добавляли ДМА (10 мл) и тиофосген (12,2 мл, 160 ммоль). Через 20 мин слои разделяли, органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (18,335 г, 100%), непосредственно используемого на следующей стадии.

В. 5-Аминопиридин-2-ол, 7d



Раствор 5-нитропиридин-2-ола (150 г, 1,07 моль) в MeOH (2 л) продували, используя азот и вакуум. Добавляли палладий на древесном угле (влажность 10%), смесь гидрировали (40 psi) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-аминопиридин-2-ола в виде темного масла, используемого непосредственно на следующей стадии.

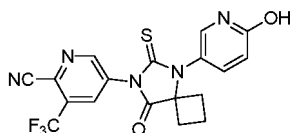
С. 1-((6-Гидроксипиридин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрил, 7g



К раствору 5-аминопиридин-2-ола (60 г, 490,4 ммоль) и циклобутанона (47,65 мл, 637,75 ммоль) в MeOH (700 мл) добавляли йодид цинка (7,8 г, 24,43 ммоль) при КТ. Впоследствии добавляли триметилсилилцианид (73 г, 735,8 ммоль) несколькими порциями, и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, оставляли для охлаждения до комнатной температуры и впоследствии концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 8%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением 1-((6-гидроксипиридин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрила в виде темного твердого вещества (45 г, 48%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,93-2,10 (м, 2H), 2,18-2,32 (м, 2H), 2,55 (уш. с, 2H), 5,77-5,92 (м, 1H), 6,26-6,39 (м, 1H), 6,48-6,67 (м, 1H), 6,99-7,19 (м, 1H), 10,81-11,19 (м, 1H). $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ МС m/z 190,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

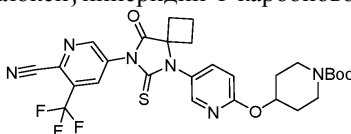
Д. 5-(5-(6-Гидроксипиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 18



Раствор 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (13 г, 45,38 ммоль) в ДМА (60 мл) добавляли к раствору 1-((6-гидроксипиридин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрила (10,416 г, 54,5 ммоль) в ДМА (60 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь обрабатывали MeOH (100 мл) и 2 М HCl (100 мл). Полученную суспензию перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой, MeOH и впоследствии высушивали с получением 5-(5-(6-гидроксипиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде твердого вещества серого цвета (16,7 г, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,60-1,71 (м, 1H), 1,88-2,01 (м, 1H), 2,36-2,44 (м, 2H), 2,53-2,60 (м, 2H), 6,48 (д, $J=9,54$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=9,66$, 2,32 Гц, 1H), 7,58 (уш. с, 1H), 8,67 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 12,01 (уш. с, 1H). $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Е. трет-Бутиловый эфир 4-{5-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]пиридин-2-илокси}пиперидин-1-карбоновой кислоты, 7j

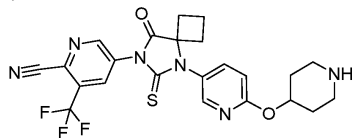


5-[5-(6-Гидроксипиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (16,6 г, 39,6 ммоль), трет-бутиловый эфир 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоновой кислоты (8,94 г, 43,5 ммоль) и трифенилфосфин (22,8 г, 87,1 ммоль) растворяли в безвод-

ном ТГФ (150 мл) в атмосфере азота и нагревали при 50°C. По каплям добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 15,6 мл, 79,1 ммоль) в ТГФ (50 мл). По завершении добавления реакцию продолжали в течение 3 ч при той же температуре. Впоследствии смесь оставляли для охлаждения и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент этилацетата в гептане от 0 до 30%). Фракции с продуктом концентрировали до аморфного твердого вещества, непосредственно используемого на следующей стадии.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,47 (с, 9H), 1,66-1,86 (м, 3H), 1,94-2,10 (м, 2H), 2,15-2,35 (м, 1H), 2,44-2,62 (м, 2H), 2,63-2,80 (м, 2H), 3,22-3,40 (м, 2H), 3,70-3,90 (м, 2H), 5,21-5,35 (м, 1H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₈H₂₉F₃N₆O₄S MC m/z 547 (M+H)⁺.

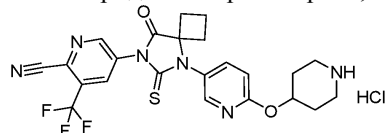
Ф. 5-{8-Оксо-5-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил}-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил, соединение 43



Полученный на предыдущей стадии трет-бутиловый эфир 4-{5-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]пиридин-2-илокси}пиперидин-1-карбоновой кислоты (43,4 г) растворяли в ДХМ (300 мл). При перемешивании добавляли ТФУ (60 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в толуоле (150 мл) и снова концентрировали (3 раза). Впоследствии неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) с получением желтоватого аморфного твердого вещества (19,8 г). Окончательную очистку проводили посредством препаративной ЖХ (градиент смеси ACN/MeOH (1/1, об./об.) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты от 10 до 54%). Чистые фракции собирали и доводили pH до 8-9 путем добавления твердого Na₂CO₃. Продукт экстрагировали ЭА (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до белой пены (9,57 г, 47% за две стадии).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,45-1,57 (м, 1H), 1,87-2,15 (м, 5H), 2,20-2,41 (м, 2H), 2,42-2,60 (м, 2H), 2,94-3,09 (м, 2H), 3,10-3,30 (м, 2H), 5,15-5,27 (м, 1H), 6,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,91 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₃H₂₁F₃N₆O₂S MC m/z 503 (M+H)⁺.

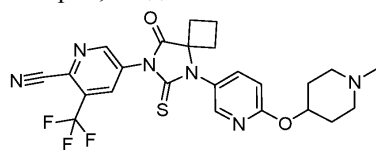
Г. Соль гидрохлорид 5-{8-оксо-5-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил}-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрила, соединение 43



Полученный на предыдущей стадии 5-{8-оксо-5-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил}-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (9,57 г, 19,0 ммоль) растворяли в диоксане (54 мл) и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (5,24 мл, 20,9 ммоль) при перемешивании. Через 1 ч смесь концентрировали досуха под пониженным давлением. Добавляли диэтиловый эфир (50 мл), и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Твердое вещество собирали на керамической воронке и промывали диэтиловым эфиром (2×15 мл). Твердое вещество высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре с получением чистой указанной в заголовке соли гидрохлорид (9,85 г, 93%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,48-1,69 (м, 1H), 1,87-2,04 (м, 3H), 2,12-2,29 (м, 2H), 2,34-2,48 (м, 2H), 2,58-2,73 (м, 2H), 3,04-3,20 (м, 2H), 3,21-3,35 (м, 2H), 5,26-5,40 (м, Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,92 (уш. с, 2H), 9,21 (д, J=2,0 Гц, 1H). C₂₃H₂₂Cl₃N₆O₂S MC m/z 503 (M+H)⁺.

Н. 5-{5-[6-(1-Метилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил}-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил, соединение 1

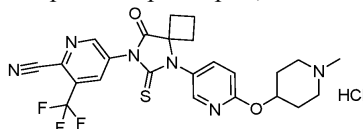


Формальдегид (37 мас.% в воде, 1,2 мл, 15,2 ммоль) добавляли к раствору 5-{8-оксо-5-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил}-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрила (4,68 г, 7,13 ммоль) в ТГФ (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,54 г, 11,38 ммоль). Реакцию про-

должали в течение ночи и разбавляли ЭА (200 мл). Раствор промывали 1 М Na_2CO_3 (100 мл). Водный слой снова экстрагировали ЭА (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. В результате очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) получили после удаления растворителя белую пену. В результате препаративной ЖХ (градиент от 30 до 73% смеси ACN/MeOH (1/1, об./об.) в 25 мМ водном растворе NH_4HCO_3) получили указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1,57 г, 41%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,64-1,82 (м, 1H), 1,82-1,98 (м, 2H), 2,05-2,19 (м, 2H), 2,19-2,42 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,44-2,62 (м, 2H), 2,63-2,84 (м, 4H), 5,00-5,24 (м, 1H), 6,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,8$, 2,7 Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

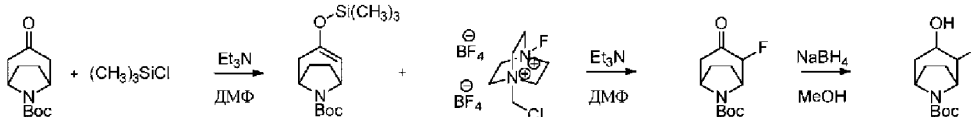
I. 5-{5-[6-(1-Метилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил гидрохлорид, соединение 1



5-{5-[6-(1-Метилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (1,57 г, 3,04 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (0,84 мл, 3,37 ммоль) при перемешивании. Через 1 ч смесь концентрировали досуха под пониженным давлением. Добавляли диэтиловый эфир (30 мл), и полученную суспензию перемешивали до получения порошкообразного твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрованием на керамической воронке и промывали диэтиловым эфиром (2×15 мл). Твердое вещество высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре с получением чистой указанной в заголовке соли гидрохлорид (1,51 г, 90%).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,50-1,70 (м, 1H), 1,87-2,36 (м, 5H), 2,37-2,51 (м, 2H), 2,57-2,71 (м, 2H), 2,77 (уш. с, 3H), 3,04-3,26 (м, 2H), 3,32-3,54 (м, 2H), 5,10-5,51 (м, 1H), 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,7$, 2,6 Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 10,72 (с, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 7a - синтез промежуточных соединений трет-Бутил-2-фтор-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



A. К раствору трет-бутил-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10 г, 44,38 ммоль) и триэтиламина (10,8 г, 106,73 ммоль) в ДМФ (100 мл) по каплям добавляли триметилсилилхлорид (5,8 г, 53,38 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, оставляли для охлаждения до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 100%). Фракции с продуктом отбирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-3-((триметилсилил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-8-карбоксилата в виде светло-желтого масла (8 г, 61%).

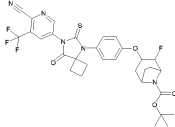
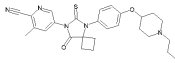
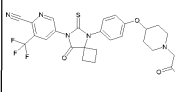
B. К раствору трет-бутил-3-((триметилсилил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-8-карбоксилата (4 г, 13,44 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан бис-(тетрафторборат) (5,2 г, 14,67 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и разбавляли водой и EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 100%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-2-фтор-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (2,5 г, 76%).

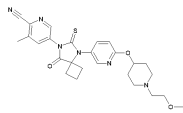
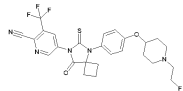
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$ MC m/z 266,12 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

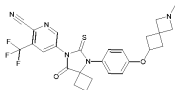
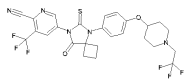
C. К раствору трет-бутил-2-фтор-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,5 г, 10,27 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли боргидрид натрия (1,17 г, 30,92 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением и разбавляли водой и EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 100%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-2-фтор-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (0,25 г, 11%).

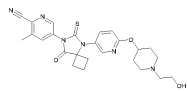
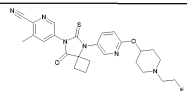
$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$ MC m/z 268,13 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

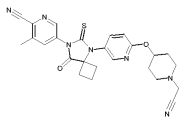
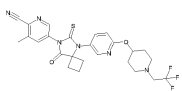
Следуя методике, описанной в примере 7 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

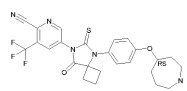
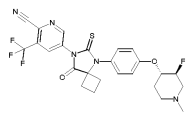
№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
85		трет-бутил-3-[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]фенокси]-4-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,49 (с, 9 Н) 1,66 (дд, $J=9,05$, 5,14 Гц, 2 Н) 1,87 (уш. с, 1 Н) 1,94-2,15 (м, 3 Н) 2,17-
		2,28 (м, 2 Н) 2,50-2,61 (м, 2 Н) 2,62-2,70 (м, 2 Н) 4,35 (уш. с, 2 Н) 4,54-4,66 (м, 1,5 Н) 4,75 (уш. с, 0,5 Н) 7,11-7,16 (м, 2 Н) 7,18-7,23 (м, 2 Н) 8,35 (д, $J=1,71$ Гц, 1 Н) 9,09 (д, $J=1,96$ Гц, 1 Н). $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ МС m/z 590,1 (М-55) (М+Н) $^+$
37		5-[8-[4-[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,45-1,58 (м, 1 Н) 1,88-2,01 (м, 2 Н) 2,02-2,12 (м, 1 Н) 2,15-2,30 (м, 2 Н) 2,34-2,46 (м, 2 Н) 2,54-2,62 (м, 5 Н) 3,08-3,23 (м, 2 Н) 3,25-3,33 (м, 6 Н) 3,56 (д, $J=11,98$ Гц, 1 Н) 3,72 (к, $J=4,24$ Гц, 2 Н) 4,57-4,67 (м, 0,5 Н) 4,82 (уш. с, 0,5 Н) 7,16-7,23 (м, 2 Н) 7,30-7,36 (м, 2 Н) 8,11 (д, $J=1,47$ Гц, 1 Н) 8,69 (д, $J=1,71$ Гц, 1 Н) 10,54 (уш. с, 1 Н) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. HCl МС m/z 506,2 (М+Н) $^+$
33		метил-2-[4-[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]фенокси]-1-пиперидил]ацетат ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ

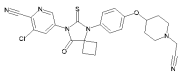
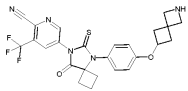
		δ/млн 1,65-1,73 (м, 1 Н) 1,88-1,99 (м, 2 Н) 2,04-2,14 (м, 2 Н) 2,16-2,29 (м, 2 Н) 2,51-2,70 (м, 6 Н) 2,78-2,87 (м, 2 Н) 3,28 (с, 2 Н) 3,73 (с, 3 Н) 4,38-4,46 (м, 1 Н) 7,06 (д, J=8,80 Гц, 2 Н) 7,20 (д, J=8,80 Гц, 2 Н) 8,36 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) 9,09 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) $C_{27}H_{26}F_3N_5O_4S$ МС m/z 574,1 (M+H)⁺
98		5-[8-[6-[[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ δ/млн 1,47-1,58 (м, 1 Н) 1,66 (к, J=9,05 Гц, 2 Н) 1,86-2,03 (м, 3 Н) 2,24 (т, J=9,41 Гц, 2 Н) 2,33-2,43 (м, 2 Н) 2,52-2,61 (м, 5 Н) 2,70-2,82 (м, 2 Н) 3,20 (с, 3 Н) 3,32 (уш. с, 2 Н) 3,47-3,55 (м, 2 Н) 5,01 (дт, J=8,50, 4,43 Гц, 1 Н) 6,97 (д, J=8,56 Гц, 1 Н) 7,73 (дд, J=8,68, 2,57 Гц, 1 Н) 8,09 (д, J=1,71 Гц, 1 Н) 8,18 (д, J=2,45 Гц, 1 Н) 8,67 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) $C_{26}H_{30}N_6O_3S$ МС m/z 507,2 (M+H)⁺
77		5-[8-[4-[[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ

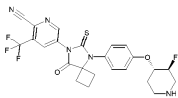
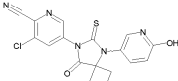
		δ/млн 1,49 (с, 9 Н) 1,66 (дд, J=9,05, 5,14 Гц, 2 Н) 1,87 (уш. с, 1 Н) 1,94-2,15 (м, 3 Н) 2,17-2,28 (м, 2 Н) 2,50-2,61 (м, 2 Н) 2,62-2,70 (м, 2 Н) 4,35 (уш. с, 2 Н) 4,54-4,66 (м, 1,5 Н) 4,75 (уш. с, 0,5 Н) 7,11-7,16 (м, 2 Н) 7,18-7,23 (м, 2 Н) 8,35 (д, J=1,71 Гц, 1 Н) 9,09 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) $C_{26}H_{25}F_4N_5O_2S \cdot HCl$ МС m/z 590,1 (M-55) (M+H)⁺
97		5-[8-[4-[(6-метил-6-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,51 (д, J=10,03 Гц, 1 Н) 1,86-1,98 (м, 1 Н) 2,31 (уш. с, 2 Н) 2,40 (д, J=11,49 Гц, 2 Н) 2,59 (уш. с, 2 Н) 2,69 (уш. с, 3 Н) 2,80 (уш. с, 2 Н) 3,97 (уш. с, 2 Н) 4,03 (уш. с, 2 Н) 4,63-4,74 (м, 1 Н) 7,00 (д, J=8,31 Гц, 2 Н) 7,28 (д, J=8,31 Гц, 2 Н) 8,72 (с, 1 Н) 9,18 (с, 1 Н) $C_{26}H_{24}F_3N_5O_2S \cdot HCl$ МС m/z 528,1 (M+H)⁺
40		5-[5-оксо-7-тиоксо-8-[4-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]фенил]-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-карбонитрил.

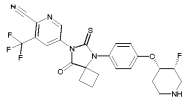
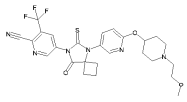
		(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,69 (д, $J=10,58$ Гц, 1 Н) 2,15 (уш. с, 2 Н) 2,24 (дд, $J=19,74$, 9,37 Гц, 1 Н) 2,41-2,62 (м, 4 Н) 2,64-2,72 (м, 2 Н) 3,12 (уш. с, 2 Н) 3,32 (уш. с, 2 Н) 3,45 (уш. с, 2 Н) 4,63 (уш. с, 1 Н) 7,08 (д, $J=8,38$ Гц, 2 Н) 7,24 (с, 2 Н) 8,36 (д, $J=1,76$ Гц, 1 Н) 9,10 (д, $J=1,76$ Гц, 1 Н) $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 584,1 (M+H)$^+$
100		5-[8-[6-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,49-1,58 (м, 1 Н) 1,68 (к, $J=8,97$ Гц, 2 Н) 1,88-2,02 (м, 3 Н) 2,20-2,31 (м, 2 Н) 2,34-2,43 (м, 4 Н) 2,53-2,61 (м, 5 Н) 2,78 (д, $J=11,25$ Гц, 2 Н) 3,48 (т, $J=5,75$ Гц, 2 Н) 4,42 (уш. с, 1 Н) 5,02 (дт, $J=8,68$, 4,46 Гц, 1 Н) 6,98 (д, $J=8,80$ Гц, 1 Н) 7,73 (дд, $J=8,80$, 2,69 Гц, 1 Н) 8,10 (д, $J=1,47$ Гц, 1 Н) 8,18 (д, $J=2,45$ Гц, 1 Н) 8,68 (д, $J=1,96$ Гц, 1 Н) $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ MS m/z 493,1 (M+H)$^+$
78		5-[8-[6-[[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-

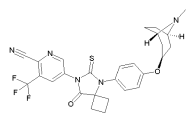
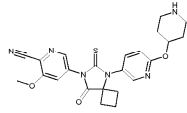
		диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,49-1,60 (м, 1 Н) 1,71 (д, J=8,07 Гц, 2 Н) 1,86-2,07 (м, 4 Н) 2,30-2,44 (м, 3 Н) 2,53-2,66 (м, 6 Н) 2,83 (уш. с, 2 Н) 3,39 (уш. с, 2 Н) 4,48 (уш. с, 1 Н) 4,60 (уш. с, 1 Н) 5,04 (уш. с, 1 Н) 6,98 (д, J=8,80 Гц, 1 Н) 7,73-7,77 (м, 1 Н) 8,10 (д, J=1,47 Гц, 1 Н) 8,18 (д, J=2,69 Гц, 1 Н) 8,68 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) C₂₅H₂₇FN₆O₂S MS m/z 495,1 (M+H)⁺
90		5-[8-[6-[[1-(цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,48-1,60 (м, 1 Н) 1,85-1,97 (м, 3 Н) 2,14 (уш. с, 2 Н) 2,33-2,43 (м, 2 Н) 2,53-2,63 (м, 5 Н) 2,84 (уш. с, 2 Н) 3,06 (уш. с, 2 Н) 4,11 (уш. с, 2 Н) 5,16 (уш. с, 1 Н) 7,01 (д, J=8,80 Гц, 1 Н) 7,77 (дд, J=8,80, 2,45 Гц, 1 Н) 8,10 (с, 1 Н) 8,20 (д, J=2,20 Гц, 1 Н) 8,68 (д, J=1,47 Гц, 1 Н) C₂₅H₂₅N₇O₂S MS m/z 488,1 (M+H)⁺
62		3-метил-5-[5-оксо-7-тиоксо-8-[6-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил.

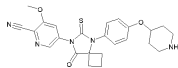
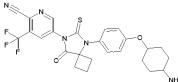
		ил] пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ч/млн 1,49-1,61 (м, 1 H) 1,64-1,75 (м, 2 H) 1,89-2,03 (м, 3 H) 2,33-2,44 (м, 2 H) 2,52-2,62 (м, 7 H) 2,84-2,92 (м, 2 H) 3,18 (к, $J=10,27$ Гц, 2 H) 5,05 (дт, $J=8,25$, 4,31 Гц, 1 H) 6,98 (д, $J=8,80$ Гц, 1 H) 7,74 (дд, $J=8,80$, 2,69 Гц, 1 H) 8,10 (д, $J=1,47$ Гц, 1 H) 8,18 (д, $J=2,45$ Гц, 1 H) 8,68 (д, $J=1,96$ Гц, 1 H) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ MS m/z 531,0 (M+H)$^+$
30		5-[8-[4-(азепан-4-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,59-1,69 (м, 2 H) 1,95-2,08 (м, 4 H) 2,11-2,23 (м, 2 H) 2,45-2,66 (м, 4 H) 2,86-3,12 (м, 4 H) 4,57-4,65 (м, 1 H) 6,98 (д, $J=8,80$ Гц, 2 H) 7,14 (д, $J=8,80$ Гц, 2 H) 8,30 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H) 9,04 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H) $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. HCl MC m/z 508,1 (M+H)$^+$
92		5-[8-[(3S, 4S)-4-[(3-фтор-1-метил-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил

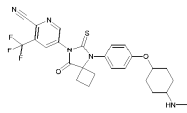
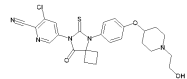
		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,61-1,73 (м, 1 H) 1,79- 1,92 (м, 1 H) 2,15-2,30 (м, 3 H) 2,35 (с, 3 H) 2,40-2,48 (м, 1 H) 2,51-2,61 (м, 2 H) 2,61-2,77 (м, 3 H) 2,99-3,10 (м, 1 H) 4,32- 4,43 (м, 1 H) 4,67 (тд, J=7,39, 4,41 Гц, 0,5 H) 4,79 (тд, J=7,39, 4,41 Гц, 0,5 H) 7,09- 7,16 (м, 2 H) 7,18-7,24 (м, 2 H) 8,36 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 9,09 (д, J=1,76 Гц, 1 H) C ₂₅ H ₂₃ F ₄ N ₅ O ₂ S MC m/z 534,1 (M+H) ⁺
51		3-хлор-5-[8-[4-[[1-(цианометил)- 4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо- 7-тиоксо-6,8- диазаспиро[3.4]октан-6- ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,70 (уш. с, 1 H) 2,18-2,37 (м, 3 H) 2,49-2,61 (м, 3 H) 2,66 (д, J=9,48 Гц, 3 H) 3,30-3,56 (м, 4 H) 4,12 (уш. с, 2 H) 4,75 (уш. с, 1 H) 7,11 (д, J=7,50 Гц, 2 H) 7,26-7,32 (м, 2 H) 8,11 (с, 1 H) 8,80 (с, 1 H) C ₂₅ H ₂₃ ClN ₆ O ₂ S. HCl MC m/z 507,1 (M+H) ⁺
86		5-[8-[4-(6-азаспиро[3.3]гептан-2- илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо- 6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3- (трифторметил)пиридин-2- карбонитрил. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,52 (д, J=10,36 Гц, 1 H) 1,89-

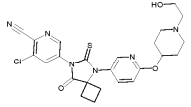
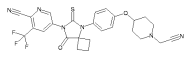
		1,98 (м, 1 H) 2,26-2,33 (м, 2 H) 2,37-2,44 (м, 2 H) 2,58 (д, J=9,04 Гц, 2 H) 2,77-2,86 (м, 2 H) 3,94 (уш. с, 2 H) 4,01 (уш. с, 2 H) 4,62-4,70 (м, 1 H) 7,01 (д, J=8,60 Гц, 2 H) 7,28 (д, J=8,60 Гц, 2 H) 8,73 (с, 1 H) 8,98 (уш. с, 1 H) 9,19 (с, 1 H) C₂₅H₂₂F₃N₅O₂S. HCl MC m/z 514,1 (M+H)⁺
95		5-[8-[(3SR, 4SR)-4-[(3-фтор-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,51 (д, J=9,54 Гц, 1 H) 1,93 (д, J=8,80 Гц, 2 H) 2,24 (уш. с, 1 H) 2,34-2,44 (м, 2 H) 2,59 (уш. с, 2 H) 3,08 (уш. с, 2 H) 3,21 (д, J=9,05 Гц, 3 H) 4,84-5,10 (м, 2 H) 7,19-7,27 (м, 2 H) 7,28-7,36 (м, 2 H) 8,73 (с, 1 H) 9,18 (с, 1 H) C₂₄H₂₁F₄N₅O₂S. HCl MC m/z 520,1 (M+H)⁺
45		3-хлор-5-[8-(6-гидрокси-3-пиридил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,59-1,72 (м, 1 H) 1,89-1,99 (м, 1 H) 2,37-2,45 (м, 2 H) 2,51-2,60 (м, 2 H) 6,47 (д, J=9,78 Гц, 1 H) 7,39 (дд, J=9,66, 2,81 Гц, 1 H)

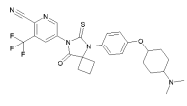
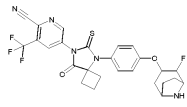
		7,58 (д, J=2,45 Гц, 1 Н) 8,47 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) 8,83 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) 11,96 (уш. с, 1 Н) C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ S MS m/z 386,0 (M+H) ⁺
96		5-[8-(3RS, 4SR) [4-[(3-фтор-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,53 (д, J=10,36 Гц, 1 Н) 1,95 (дд, J=19,29, 8,93 Гц, 1 Н) 2,01-2,20 (м, 2 Н) 2,52-2,67 (м, 4 Н) 3,02-3,18 (м, 2 Н) 3,57-3,75 (м, 2 Н) 4,83 (д, J=6,39 Гц, 1 Н) 4,90 (д, J=8,60 Гц, 1 Н) 5,16 (уш. с, 1 Н) 5,28 (уш. с, 1 Н) 7,24 (д, J=9,04 Гц, 2 Н) 7,28-7,40 (м, 2 Н) 8,73 (д, J=1,76 Гц, 1 Н) 9,19 (д, J=1,54 Гц, 1 Н) C ₂₄ H ₂₁ F ₄ N ₅ O ₂ S. HCl MC m/z 520,1 (M+H) ⁺
61		5-[8-[6-[[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,52-1,65 (м, 1 Н) 1,90-2,03 (м, 1 Н) 2,04-2,19 (м, 2 Н) 2,20-2,35 (м, 2 Н) 2,38-2,48 (м, 2 Н) 2,60-2,69 (м, 2 Н) 3,11-3,26 (м, 2 Н) 3,28-3,37 (м, 5 Н) 3,57 (д, J=12,30 Гц, 1 Н) 3,68-3,80 (м, 2

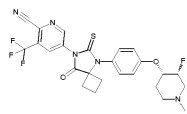
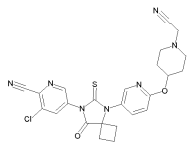
		Н) 5,18-5,40 (м, 1 Н) 7,09 (дд, J=8,78, 3,76 Гц, 1 Н) 7,72-7,89 (м, 1 Н) 8,23 (дд, J=6,02, 2,51 Гц, 1 Н) 8,67-8,80 (м, 1 Н) 9,22 (с, 1 Н) 10,51-10,72 (м, 1 Н) C₂₆H₂₇F₃N₆O₃S. HCl MC m/z 561,2 (M+H)⁺
52		5-[8-[4-[[1R,3S,5S]-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,51 (д, J=9,78 Гц, 1 Н) 1,89-1,99 (м, 1 Н) 2,00-2,25 (м, 6 Н) 2,27-2,44 (м, 4 Н) 2,59 (д, J=9,29 Гц, 2 Н) 2,65 (д, J=3,67 Гц, 3 Н) 3,94 (уш. с, 2 Н) 4,78-4,90 (м, 1 Н) 7,18-7,24 (м, 2 Н) 7,25-7,33 (м, 2 Н) 8,73 (с, 1 Н) 9,18 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) C₂₇H₂₆F₃N₅O₂S. HCl MC m/z 542,1 (M+H)⁺
75		3-метокси-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,48-1,61 (м, 1 Н) 1,85-2,02 (м, 3 Н) 2,11-2,22 (м, 2 Н) 2,32-2,43 (м, 2 Н) 2,56-2,66 (м, 2 Н) 3,09 (д, J=4,16 Гц, 2 Н) 3,22 (уш. с, 2 Н) 3,95 (уш. с, 3 Н) 5,27 (дт, J=7,58, 4,03 Гц, 1 Н)

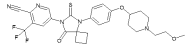
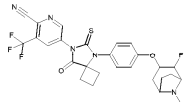
		7,04 (д, J=8,80 Гц, 1 Н) 7,78 (дд, J=8,68, 2,57 Гц, 1 Н) 8,01 (д, J=1,22 Гц, 1 Н) 8,20 (д, J=2,45 Гц, 1 Н) 8,41 (д, J=1,47 Гц, 1 Н) 9,08 (уш. с, 2 Н). C₂₃H₂₄N₆O₃S. HCl МС m/z 465,1 (M+H)⁺
154		3-метокси-5-[5-оксо-8-[4-(4-пиперидинилокси)фенил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,48-1,59 (м, 1 Н) 1,82-2,04 (м, 3 Н) 2,16 (уш. с, 2 Н) 2,36-2,48 (м, 2 Н) 2,56-2,66 (м, 2 Н) 3,10 (уш. с, 2 Н) 3,25 (уш. с, 2 Н) 3,99 (с, 3 Н) 4,74 (уш. с, 1 Н) 7,20 (д, J=9,03 Гц, 2 Н) 7,34 (д, J=8,78 Гц, 2 Н) 8,05 (д, J=1,51 Гц, 1 Н) 8,45 (д, J=1,51 Гц, 1 Н) 8,94-9,12 (м, 2 Н) C₂₄H₂₅N₅O₃S. HCl МС m/z 464,2 (M+H)⁺
68		5-[8-[4-(4-аминоциклогексокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,43-1,60 (м, 1Н), 1,61-1,83 (м, 6Н), 1,84-2,10 (м, 3Н), 2,34-2,45 (м, 3Н), 2,49-2,66 (м, 3Н), 3,06-3,29 (уш. с, 1Н), 4,64 (уш. с, 1Н), 7,12 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,29 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 8,73 (д, 1Н,

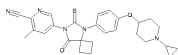
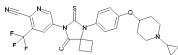
		$J=2,0$ Гц), 9,19 (д, 1H, $J=2,0$ Гц). $C_{25}H_{24}F_3N_5O_2S \cdot HCl$ МС m/z 516,0 (M+H) ⁺
80		5-[8-[4-[(метиламино)циклогексокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,47-1,57 (м, 1 H) 1,58-1,77 (м, 4 H) 1,83-2,05 (м, 5 H) 2,35-2,44 (м, 2 H) 2,49-2,54 (м, 3 H) 2,55-2,65 (м, 2 H) 3,04 (уш. с, 1 H) 4,65 (уш. с, 1 H) 7,13 (д, $J=8,80$ Гц, 2 H) 7,29 (д, $J=8,80$ Гц, 2 H) 8,73 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H) 8,88 (уш. с, 1 H) 9,19 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H). $C_{26}H_{26}F_3N_5O_2S \cdot HCl$ МС m/z 530,2 (M+H) ⁺
50		3-хлор-5-[8-[4-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,42-1,60 (м, 1H, M01), 1,84-2,13 (м, 1H), 2,30 (уш. с, 1H, M04), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,51-2,55 (м, 2H), 3,20 (уш. с, 1H), 3,35-3,58 (м, ХН), 3,83 (уш. с, 2H), 4,07 (уш. т, 2H, $J=9,7$ Гц), 4,20 (уш. с, 2H), 7,17 (уш. д, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,33

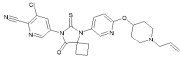
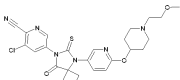
		(уш. д, 2H, J=8,6 Гц), 8,63-8,82 (м, 1H), 9,10-9,37 (м, 1H). $C_{25}H_{26}ClN_5O_3S \cdot HCl$ МС m/z 512,1 (M+H)⁺
79		3-хлор-5-[8-[6-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,81-2,01 (м, 3 H) 2,05-2,34 (м, 4 H) 2,40-2,54 (м, 3 H) 2,56-2,72 (м, 4 H) 2,83 (уш. с, 2 H) 3,62 (т, J=5,18 Гц, 2 H) 5,14 (уш. с, 1 H) 6,85 (д, J=8,82 Гц, 1 H) 7,44 (дд, J=8,60, 2,65 Гц, 1 H) 8,03 (дд, J=8,38, 2,21 Гц, 2 H) 8,73 (д, J=1,98 Гц, 1 H). $C_{24}H_{25}ClN_6O_3S$ МС m/z 513,1 (M+H)⁺
39		5-[8-[4-[[1-(4-цианометил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн ч/млн 1,81-2,00 (м, 3H, M01), 2,02-2,23 (м, 4H, M02), 2,44-2,68 (м, 7H, M03), 2,79 (уш. д, 1H, J=4,6 Гц, M04), 2,88 (уш. с, 2H, M05), 3,58 (с, 2H, M06), 4,42 (уш. с, 1H, M07), 7,02 (д, 2H, J=9,0 Гц, M08), 7,16 (д, 2H, J=7,9 Гц, M09), 8,30 (д, 1H, J=2,2 Гц, M10), 9,04

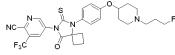
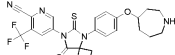
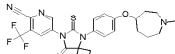
		(d, 1H, J=2,0 Гц, M11). C₂₆H₂₃F₃N₅O₂S. HCl MC m/z 541,1 (M+H)⁺
81		5-[8-[4-[4-(диметиламино)циклогексокси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,71 (уш. с, 3 H) 2,00 (уш. с, 2 H) 2,10-2,28 (м, 3 H) 2,33 (уш. с, 2 H) 2,58 (д, J=9,48 Гц, 2 H) 2,67 (уш. с, 2 H) 2,79 (уш. с, 6 H) 3,23 (уш. с, 1 H) 4,65 (уш. с, 1 H) 7,08 (д, J=6,62 Гц, 2 H) 7,23 (д, J=7,50 Гц, 2 H) 8,36 (с, 1 H) 9,10 (с, 1 H) 12,44 (уш. с, 1 H). C₂₇H₂₈F₃N₅O₂S. HCl MC m/z 544,1 (M+H)⁺
93		5-[8-[4-[4-(4-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,70 (уш. с, 1 H) 1,95 (д, J=5,51 Гц, 1 H) 2,16-2,47 (м, 6 H) 2,49-2,59 (м, 2 H) 2,62-2,72 (м, 2 H) 4,25 (уш. с, 1 H) 4,33 (уш. с, 1 H) 4,59 (дд, J=15,66, 8,16 Гц, 1 H) 5,24 (д, J=4,19 Гц, 0,5 H) 5,35 (д, J=4,63 Гц, 0,5 H)

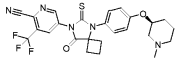
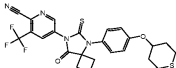
		7,11-7,20 (м, 2 Н) 7,24 (д, J=9,04 Гц, 2 Н) 8,35 (д, J=1,98 Гц, 1 Н) 9,09 (д, J=1,98 Гц, 1 Н) 10,39 (уш. с, 2 Н). C₂₆H₂₃F₄N₅O₂S. HCl MC m/z 546,1 (M+H)⁺
102		5-[8-[(3<i>RS</i>,4<i>SR</i>)-[4-[(3-фтор-1-метил-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,68-1,75 (м, 1 Н) 2,19-2,39 (м, 2 Н) 2,50-2,62 (м, 2 Н) 2,68 (д, J=8,78 Гц, 3 Н) 2,93 (д, J=3,26 Гц, 3 Н) 3,16 (д, J=8,28 Гц, 1 Н) 3,28-3,46 (м, 2 Н) 3,63 (д, J=9,03 Гц, 1 Н) 5,00 (уш. с, 1 Н) 5,51 (д, J=9,79 Гц, 1 Н) 5,62 (д, J=9,29 Гц, 1 Н) 7,18 (д, J=8,53 Гц, 2 Н) 7,29 (с, 2 Н) 8,36 (д, J=2,01 Гц, 1 Н) 9,10 (д, J=2,01 Гц, 1 Н) 13,32 (уш. с, 1 Н) C₂₅H₂₃F₄N₅O₂S. HCl MC m/z 534,1 (M+H)⁺
65		3-хлор-5-[8-[6-[1-(цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3,4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,66 (д, J=6,85 Гц, 1 Н) 2,22 (уш. с, 3 Н) 2,46 (уш. с, 4

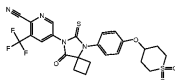
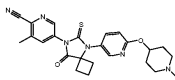
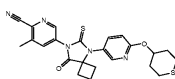
		Н) 2,65 (уш. с, 2 Н) 3,15-3,58 (м, 4 Н) 4,05 (д, J=7,09 Гц, 2 Н) 5,38 (уш. с, 1 Н) 6,93 (уш. с, 1 Н) 7,44-7,61 (м, 1 Н) 8,05 (уш. с, 2 Н) 8,67-8,81 (м, 1 Н). $C_{24}H_{22}ClN_7O_2S$. HCl MC m/z 508,1 (M+H)⁺
38		5-[8-[4-[[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,59-1,67 (м, 1 Н) 1,85-1,95 (м, 2 Н) 2,04-2,24 (м, 3 Н) 2,38-2,56 (м, 4 Н) 2,56-2,67 (м, 4 Н) 2,80 (уш. с, 2 Н) 3,31 (с, 3 Н) 3,48-3,56 (м, 2 Н) 4,37 (уш. с, 1 Н) 7,00 (д, J=8,82 Гц, 2 Н) 7,14 (д, J=8,82 Гц, 2 Н) 8,30 (д, J=1,98 Гц, 1 Н) 9,04 (д, J=1,98 Гц, 1 Н). $C_{27}H_{28}F_3N_5O_3S$. HCl MC m/z 560,2 (M+H)⁺
94		5-[8-[4-[(4-фтор-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,54-1,69 (м, 3Н), 1,74-1,87 (м, 2Н), 1,82-2,00 (м, 2Н), 2,03-2,20 (м, 2Н), 2,31 (с, 3Н), 2,47-2,63 (м, 3Н), 3,16 (уш. д,

		^1H, $J=3,1$ Гц), $3,33-3,37$ (м, 1H), $4,31-4,42$ (м, 1H), $4,62-4,65$ (м, $0,5\text{H}$), $4,75-4,78$ (м, $0,5\text{H}$), $7,05-7,08$ (м, 2H), $7,12-7,15$ (м, 2H), $8,30$ (д, 1H, $J=2,2$ Гц), $9,04$ (д, 1H, $J=2,4$ Гц) $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z $560,1$ $(\text{M}+\text{H})^+$
35		5-[8-[4-[(1-циклопропил-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн $0,53$ (уш. с, 4H) $1,67$ (уш. с, 2H) $1,88$ (уш. с, 2H) $2,06$ (д, $J=17,12$ Гц, 2H) $2,17-2,25$ (м, 1H) $2,48-2,71$ (м, 9H) $2,97$ (уш. с, 2H) $4,43$ (уш. с, 1H) $7,03-7,09$ (м, 2H) $7,21$ (д, $J=8,80$ Гц, 2H) $7,83$ (д, $J=1,71$ Гц, 1H) $8,67$ (д, $J=2,20$ Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z $488,1$ $(\text{M}+\text{H})^+$
36		5-[8-[4-[(1-циклопропил-4-пиперидил)окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн $0,50$ (уш. с, 4H) $1,66-1,71$ (м, 2H) $1,86$ (уш. с, 2H) $2,03$ (уш. с, 2H) $2,18-2,27$ (м, 1H) $2,48-2,72$ (м, 6H) $2,95$ (уш. с, 2H) $4,41$ (уш. с, 1H) $7,04-7,10$ (м, 2H) $7,17-7,22$ (м,

		2 Н) 8,36 (д, J=1,96 Гц, 1 Н) 9,10 (д, J=1,96 Гц, 1 Н). C₂₇H₂₆F₃N₅O₂S MC m/z 542,0 (M+H)⁺
89		5-[8-[6-[(1-allyl-4- пиперидил)окси]-3-пиридил]-5- оксо-7-тиоксо-6,8- дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]- 3хлор-пиридин-2-карбонитрил. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,71 (м, 2Н), 2,17-2,37 (м, 3Н), 2,42-2,55 (м, 3Н), 2,61-2,75 (м, 3Н), 3,08 (уш. с, 2Н), 3,41 (уш. с, 2Н), 3,57 (уш. с, 2Н), 5,39-5,60 (м, 2Н), 6,11- 6,29 (м, 1Н), 6,92 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,54 (дд, 1Н, J=8,8, 2,7 Гц), 8,09 (д, 2Н, J=2,0 Гц), 8,78 (д, 1Н, J=2,0 Гц). C₂₅H₂₅ClN₆O₂S. HCl MC m/z 509,0 (M+H)⁺
70		3-хлор-5-[8-[6-[[1-(2- метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]- 3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8- diazаспиро[3.4]октан-6- ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,71 (д, J=10,27 Гц, 1 Н) 1,95 (уш. с, 2 Н) 2,07-2,33 (м, 3 Н) 2,34-2,55 (м, 4 Н) 2,57- 2,76 (м, 4 Н) 2,89 (уш. с, 2 Н) 3,36 (с, 3 Н) 3,49-3,67 (м, 2 Н) 5,15 (уш. с, 1 Н) 6,90 (д, J=8,80 Гц, 1 Н) 7,43-7,55 (м, 1 Н) 8,08 (дд, J=9,54, 2,20 Гц, 2 Н) 8,79 (д, J=1,96 Гц, 1 Н)

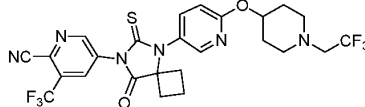
		$C_{25}H_{27}ClN_6O_3S$ MS m/z 527,1 (M+H) ⁺
14		5-(5-(4-(1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн: 1,55-1,58 (м, 1H), 1,64-1,71 (м, 2H), 1,79-1,97 (м, 2H), 1,98-2,03 (м, 3H), 2,22-2,26 (м, 2H), 2,37-2,48 (м, 4H), 2,60-2,65 (м, 2H), 2,72-2,75 (м, 2H), 4,44-4,47 (м, 2H), 4,55 (т, 1H, J=6,1 Гц), 7,16 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,30 (д, 2H, J=8,8 Гц), 8,77 (д, 1H, J=1,9 Гц), 9,23 (д, 1H, J=2,2 Гц). $C_{27}H_{27}F_4N_5O_2S$ MC m/z 562,1 (M+H)⁺
17		5-[8-(4-азаперидроепин-4-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил $C_{25}H_{24}F_3N_5O_2S \cdot HCl$ MC m/z 516,1 (M+H)⁺
19		5-{8-[4-(1-метилазаперидроепин-4-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил}-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн: 1,54-1,57 (м, 1H), 1,75-1,90 (м, 1H), 1,92-2,01 (м, 3H), 2,06-2,13 (м, 2H), 2,19-2,26 (м, 2H), 2,37 (уш. с, 1H), 2,41-2,48 (м, 3H),

		2,61-2,65 (м, 1H), 2,83 (т, 2H, J=5,7 Гц), 3,15-3,19 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 2H), 4,78-4,84 (м, 1H), 7,15-7,18 (м, 2H), 7,32-7,34 (м, 2H), 8,76 (д, 1H, J=1,9 Гц), 9,22 (д, 1H, J=1,9 Гц). C₂₆H₂₆F₃N₅O₂S. HCl MC m/z 530,2 (M+H)⁺
20		5-{8-[4-((3S)-1-метил(3-пиперидилокси)фенил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,42 (уш. с, 1H), 1,53-1,63 (м, 2H), 1,75 (уш. д, 1H, J=8,7, 3,9 Гц), 1,93-2,07 (м, 3H), 2,13 (уш. с, 1H), 2,23 (уш. с, 3H), 2,41-2,49 (м, 2H), 2,55-2,65 (м, 3H), 2,92 (уш. д, 1H, J=8,8 Гц), 4,49 (уш. с, 1H), 7,14-7,18 (м, 2H, J=8,8 Гц), 7,29-7,32 (м, 2H, J=8,8 Гц), 8,77 (д, 1H, J=1,9 Гц), 9,23 (д, 1H, J=1,9 Гц) C₂₅H₂₄F₃N₅O₂S MC m/z 516,2 (M+H)⁺
12		5-[5-оксо-8-(4-тиан-4-илоксифенил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,53-1,60 (м, 1H), 1,81-1,85 (м, 2H), 1,98 (уш. д, 1H, J=10,4 Гц), 2,25 (ддд, 2H, J=9,7, 6,4, 3,5 Гц), 2,34-2,46 (м, 2H), 2,62

		(уш. т, 2H, J=9,8 Гц), 2,72 (дд, 2H, J=9,9, 2,7 Гц), 2,78-2,82 (м, 2H), 4,51-4,55 (м, 1H), 7,18 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,8 Гц), 8,77 (д, 1H, J=1,9 Гц), 9,22 (с, 1H) C₂₄H₂₁F₃N₄O₂S₂ MC m/z 519,1 (M+H)⁺
13		5-{8-[4-(1,1-диоксотиа-4-илокси)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил}-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,53-1,60 (м, 1H), 1,95-2,01 (м, 1H), 2,21-2,34 (м, 4H), 2,41-2,48-2,49 (м, 1H), 2,60-2,66 (м, 2H), 3,21-3,31 (м, 1H), 3,21-3,31 (м, 4H), 4,82 (дт, 1H, J=6,5, 3,4 Гц), 7,25 (д, 2H, J=9,1 Гц), 7,35 (д, 2H, J=8,8 Гц), 8,76 (д, 1H, J=1,9 Гц), 9,22-9,24 (м, 1H) C₂₄H₂₁F₃N₄O₄S₂ MC m/z 551,1 (M+H)⁺
2		3-метил-5-{8-[6-(1-метил(4-пиперидилокси)) (3-пиридил)]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил}пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,54-1,65 (м, 1H), 1,67-1,77 (м, 2H), 1,91-2,10 (м, 3H), 2,14-2,24 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,37-2,49 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,54-2,72 (м, 3H), 5,05 (тт, 1H, J=8,6, 4,1 Гц), 7,01 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,77 (дд, 1H, J=8,8, 2,8 Гц), 8,14 (д,
		1H, J=2,2 Гц), 8,22 (д, 1H, J=2,8 Гц), 8,72 (д, 1H, J=2,2 Гц) C₂₄H₂₆N₆O₂S MC m/z 463,2 (M+H)⁺
21		3-метил-5-[5-оксо-8-(6-тиан-4-илокси(3-пиридил))-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил]пиридин-2-карбонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,55-1,63 (м, 1H), 1,84-2,02 (м, 3H), 2,28 (ддд, 2H, J=9,6, 6,5, 3,2 Гц), 2,37-2,48 (м, 2H), 2,55-2,74 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,77-2,84 (м, 2H), 5,13-5,19 (м, 1H), 7,04 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,79 (дд, 1H, J=8,7, 2,7 Гц), 8,14 (д, 1H, J=2,2 Гц), 8,22 (д, 1H, J=2,5 Гц), 8,72 (д, 1H, J=1,9 Гц) C₂₃H₂₃N₅O₂S₂ MC m/z 466,1 (M+H)⁺

Пример 8.

5-[5-Оксо-7-тиоксо-8-[6-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 66

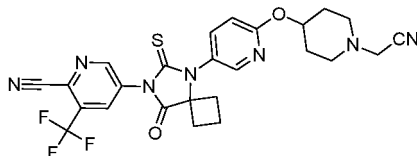


К раствору 5-(8-оксо-5-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,246 г, 0,4 ммоль), DIEA (0,206 г, 1,6 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,185 г, 0,8 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч, охлаждали до КТ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini C18 150×25 мм×10 мкм, скорость потока: 25 мл/мин, подвижная фаза А: очищенная вода (содержащая 0,1% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 36-66 (% В) от 0 до 15 мин) с получением соли гидрохлорид 5-[5-оксо-7-тиоксо-8-[6-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,0562 г, 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,53-1,64 (м, 1H), 1,83-2,02 (м, 3H), 2,16 (уш. с, 2H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,64 (т, J=10,16 Гц, 2H), 2,97 (уш. с, 2H), 3,18 (уш. с, 2H), 3,65-3,81 (м, 2H), 5,19 (уш. с, 1H), 7,06 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,53, 2,76 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,51 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,01 Гц, 1H), 9,21 (д, J=1,76 Гц, 1H). C₂₅H₂₂F₆N₆O₂S. HCl MC m/z 585,1 (M+H)⁺.

Пример 9.

5-[8-[6-[[1-(Цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 60

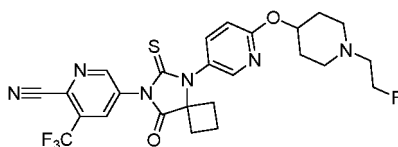


К раствору 5-(8-оксо-5-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,154 г, 0,25 ммоль), DIEA (0,129 г, 1 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 1-фтор-2-йодэтан (0,087 г, 0,5 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч, охлаждали до КТ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini C18 150×25 мм×10 мкм, скорость потока: 25 мл/мин, подвижная фаза А: очищенная вода (содержащая 0,1% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 15-45 (% В) от 0 до 15 мин) с получением соли гидрохлорид 5-[8-[6-[[1-(цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,075 г, 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,52-1,65 (м, 1H), 1,90-2,02 (м, 1H), 2,09 (уш. с, 2H), 2,22-2,34 (м, 2H), 2,38-2,49 (м, 2H), 2,64 (т, J=9,79 Гц, 2H), 3,16 (уш. с, 2H), 3,30 (уш. с, 2H), 4,41 (уш. с, 2H), 5,28 (уш. с, 1H), 7,05-7,10 (м, 1H), 7,80 (дд, J=8,78, 2,51 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,51 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,01 Гц, 1H), 9,22 (д, J=1,76 Гц, 1H). C₂₅H₂₂F₃N₇O₂S. HCl MC m/z 542,2 (M+H)⁺.

Пример 10.

5-[8-[6-[[1-(2-Фторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 67



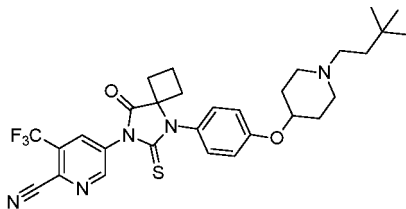
К раствору 5-(8-оксо-5-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,154 г, 0,25 ммоль), DIEA (0,129 г, 1 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 2-хлорацетонитрил (0,038 г, 0,5 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч, охлаждали до КТ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini C18 150×25 мм×10 мкм, скорость потока: 25 мл/мин, подвижная фаза А: очищенная вода (содержащая 0,1% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 15-45 (% В) от 0 до 15 мин) с получением соли гидрохлорид 5-[8-[6-[[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,078 г, 53%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,51-1,67 (м, 1H), 1,90-2,13 (м, 2H), 2,15-2,37 (м, 3H), 2,39-2,48 (м, 2H), 2,65 (т, J=9,79 Гц, 2H), 3,18-3,28 (м, 2H), 3,45-3,64 (м, 4H), 4,78-5,02 (м, 2H), 5,19-5,43 (м,

1H), 7,09 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,81 (д, J=6,78 Гц, 1H), 8,24 (уш. с, 1H), 8,75 (д, J=2,01 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,01 Гц, 1H), 10,83 (уш. с, 1H). C₂₅H₂₄F₄N₆O₂S. HCl MC m/z 549,1 (M+H)⁺.

Пример 11.

5-(5-(4-((1-(3,3-Диметилбутил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 34



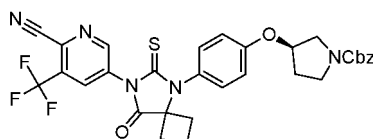
3,3-Диметилбутаналь (0,032 г, 0,32 ммоль) добавляли к раствору 5-(8-оксо-5-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,1 г, 0,164 ммоль), уксусной кислоты (0,009 г, 0,162 ммоль) в ДХЭ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, впоследствии добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,069 г, 0,324 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали последовательно водой, соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150×25 мм×5 мкм, скорость потока: 25 мл/мин, подвижная фаза А: очищенная вода (содержащая 0,1% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 30-60 (% В) от 0 до 10 мин). Целевые фракции отбирали, концентрировали под пониженным давлением, нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением

5-(5-(4-((1-(3,3-диметилбутил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,048 г, 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 0,88 (с, 9H), 1,34 (д, J=12,57 Гц, 2H), 1,49-1,71 (м, 3H), 1,97 (уш. с, 2H), 2,19 (уш. с, 2H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,42 (уш. с, 2H), 2,56-2,67 (м, 3H), 2,72 (уш. с, 2H), 4,44 (уш. с, 1H), 7,14 (д, J=8,60 Гц, 2H), 7,28 (д, J=8,60 Гц, 2H), 8,75 (с, 1H), 9,21 (с, 1H). C₃₀H₃₄F₃N₅O₂S MC m/z 586,1 (M+H)⁺.

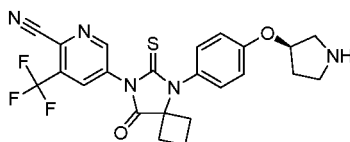
Пример 12.

5-[8-[4-[(3R)-1-Метилпирролидин-3-ил]оксифенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 16



А. К раствору 5-(5-(4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,21 г, 0,5 ммоль), (R)-бензил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,124 г, 0,6 ммоль) и трифенилфосфина (0,2 г, 0,75 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл) добавляли DIAD (0,15 г, 0,75 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания при КТ в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Впоследствии органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%) получили (R)-бензил 3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат в виде бледно-желтого твердого вещества (0,22 г, 71%).

В. (R)-5-(8-Оксо-5-(4-(пирролидин-3-илокси)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил

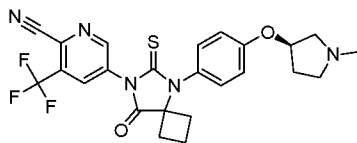


К раствору (R)-бензил-3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилата (0,2 г, 0,32 ммоль) в ДХМ (6,4 мл) добавляли комплекс борандиметилсульфида (0,41 г, 3,2 ммоль).

Смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, впоследствии выливали в воду/насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Впоследствии органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) получили (R)-5-(8-оксо-5-(4-

(пирролидин-3-илокси)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил в виде почти белого твердого вещества (0,08 г, 82%).

С. 5-[8-[4-[(3R)-1-Метилпирролидин-3-ил]оксифенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил

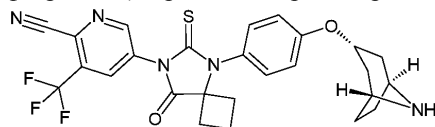


Формальдегид (37 мас.% в воде, 36 мкл, 0,49 ммоль) добавляли при 0°C к раствору (R)-5-(8-оксо-5-(4-(пирролидин-3-илокси)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,08 г, 0,16 ммоль) и АсОН (46 мкл, 0,8 ммоль) в MeOH (3,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, впоследствии разбавляли водой и насыщенный водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный материал очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка C18 с применением градиента смеси MeCN/0/1% водного раствора ТФУ от 30 до 70%). Чистые фракции собирали, концентрировали досуха, повторно растворяли в EtOAc и обрабатывали 2,0 М водного раствора HCl в Et₂O при 0°C, впоследствии концентрировали с получением 5-[8-[4-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]оксифенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила HCl в виде бледно-желтого твердого вещества (0,036 г, 42%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,54-1,62 (м, 1H), 1,98-2,05 (м, 1H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,31 (дтд, 1H, J=14,2, 9,4, 4,9 Гц), 2,39-2,51 (м, 3H), 2,67 (уш. т, 3H, J=9,5 Гц), 2,93 (уш. с, 1H), 3,44-3,56 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 1H), 5,26 (уш. с, 1H), 7,22 (уш. д, 2H, J=8,8 Гц), 7,40 (д, 2H, J=7,9 Гц), 8,79 (д, 1H, J=1,9 Гц), 9,25 (д, 2H, J=1,6 Гц). C₂₄H₂₂F₃N₅O₂S. HCl MC m/z 502,1 (M+H)⁺.

Пример 13.

5-[8-[4-[(1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 29



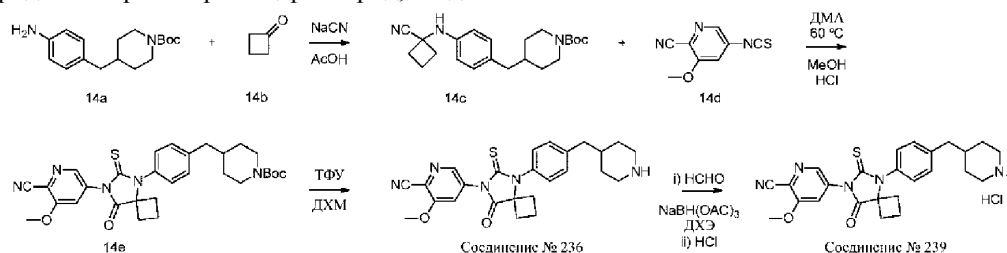
К раствору 5-(5-(4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,209 г, 0,5 ммоль) и трет-бутил-(1S,5R)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,17 г, 0,75 ммоль) добавляли цианометиленприбутилфосфоран (0,181 г, 0,75 ммоль) в ТГФ (10 мл). Раствор перемешивали при 80°C в течение 10 ч, оставляли для охлаждения до КТ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением (1R,3r,5S)-трет-бутила 3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,2 г, 45%), непосредственно используемого на следующей стадии.

К раствору (1R,3r,5S)-трет-бутил-3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,2 г, 0,223 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл, 26 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ и впоследствии концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка: Synergi 150×25 мм×10 мкм, скорость потока: 30 мл/мин, подвижная фаза А: очищенная вода (содержащая 0,1% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 40-70 (% В) от 0 до 15 мин) с получением 5-[8-[4-[(1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]окси]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,057 г, 46%) в виде соли ТФУ.

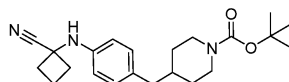
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 1,69 (уш. с, 1H), 2,01 (уш. с, 2H), 2,24 (д, J=9,54 Гц, 1H), 2,30-2,52 (м, 6H), 2,57 (д, J=10,79 Гц, 2H), 2,68 (уш. с, 2H), 4,25 (уш. с, 2H), 4,71 (уш. с, 1H), 7,08 (д, J=7,03 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,03 Гц, 2H), 8,36 (д, J=1,76 Гц, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,92 (с, 1H). C₂₆H₂₄F₃N₅O₂S MC m/z 528,1 (M+H)⁺.

Пример 14.

3-Метокси-5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил гидрохлорид, соединение 239



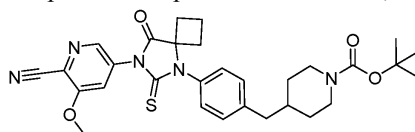
А. трет-Бутиловый эфир 4-[4-(1-циано-циклобутиламино)бензил]пиперидин-1-карбоновой кислоты, 14с



К раствору трет-бутилового эфира 4-(4-аминобензил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 10,3 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли циклобутанон (1,54 мл, 20,6 ммоль). Раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего добавляли цианид натрия (1,01 г, 20,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Раствор концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток распределяли между ЭА (75 мл) и 1 М Na_2CO_3 (125 мл). Органический слой дополнительно промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%) получили чистый продукт в виде маслянистого остатка (2,82 г, 74%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 0,73-0,97 (м, 1H), 1,00-1,19 (м, 2H), 1,20-1,34 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,61 (д, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,09-2,31 (м, 2H), 2,31-2,41 (м, 2H), 2,44 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,63 (т, $J=12,7$ Гц, 2H), 2,72-2,89 (м, 2H), 6,58 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=8,3$ Гц, 2H). $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ МС m/z 270 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^+$.

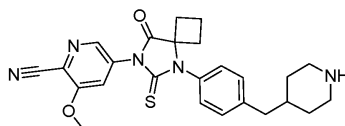
В. трет-Бутиловый эфир 4-{4-[7-(6-циано-5-метоксипиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]бензил}пиперидин-1-карбоновой кислоты, 14е



трет-Бутиловый эфир 4-[4-(1-цианоциклобутиламино)бензил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,484 г, 1,24 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-метоксипиридин-2-карбонитрил (0,59 г, 3,08 ммоль) смешивали в ДМА (12 мл). Полученный раствор перемешивали при 60 °C в течение 4 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (2,5 мл) и добавляли 1 М HCl (2,5 мл). Перемешивание поддерживали в течение ночи. Добавляли ЭА (35 мл) и раствор промывали 1 М Na_2CO_3 (150 мл) и солевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 60%) с получением чистого продукта (0,744 г, 53%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,08-1,30 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,62-1,84 (м, 4H), 2,12-2,34 (м, 1H), 2,48-2,77 (м, 9H), 4,00 (с, 3H), 7,23 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=1,8$ Гц, 1H). $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ МС m/z 506 ($\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$) $^+$.

С. 3-Метокси-5-[8-оксо-5-(4-пиперидин-4-ил-метил-фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]пиридин-2-карбонитрил, соединение 236

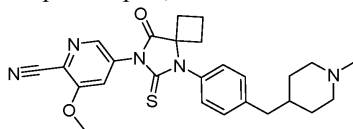


Полученный на предыдущей стадии трет-бутиловый эфир 4-{4-[7-(6-циано-5-метоксипиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]бензил}пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,744 г, 1,32 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл). При перемешивании добавляли трифторуксусную кислоту (2,65 мл, 35,6 ммоль). Смесь концентрировали досуха через 30 мин при комнатной температуре. В результате препаративной ЖХ (градиент ACN в 25 mM водном растворе NH_4HCO_3 от 19 до 55%) получили желаемый чистый продукт. В результате растирания в диэтиловом эфире получили 3-метокси-5-[8-оксо-5-(4-пиперидин-4-илметилфенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]пиридин-2-карбонитрил в виде белого порошка (0,30 г, 96%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,42-1,73 (м, 3H), 1,81 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,13-2,34 (м, 1H), 2,48-

2,82 (м, 9H), 3,32 (д, J=12,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H). $C_{25}H_{27}N_5O_2S$ MC m/z 462 (M+H)⁺.

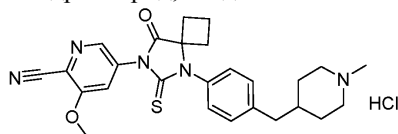
Д. 3-Метокси-5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил, соединение 239



Формальдегид (37 мас.% в воде, 0,34 мл, 4,55 ммоль) добавляли к раствору 3-метокси-5-[8-оксо-5-(4-пиперидин-4-илметилфенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]пиридин-2-карбонитрила (0,30 г, 0,65 ммоль) в ДХЭ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, впоследствии добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,22 г, 0,97 ммоль) 2 порциями в течение 30 мин. Реакцию продолжали в течение 1 ч и разбавляли ДХМ (75 мл). Раствор последовательно промывали 1 М Na_2CO_3 (40 мл) и водой (15 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. В результате препаративной ЖХ (градиент АСН в 25 мМ водном растворе NH_4HCO_3 от 25 до 62%) после удаления растворителя получили чистый продукт в виде белого твердого вещества (0,20 г, 64%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,32-1,52 (м, 2H), 1,64-1,75 (м, 3H), 1,95 (т, J=11,6 Гц, 2H), 2,14-2,28 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,50-2,75 (м, 7H), 2,90 (д, J=11,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H). $C_{26}H_{29}N_5O_2S$ MC m/z 476 (M+H)⁺.

Е. 3-Метокси-5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]-октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрила гидрохлорид, соединение 239

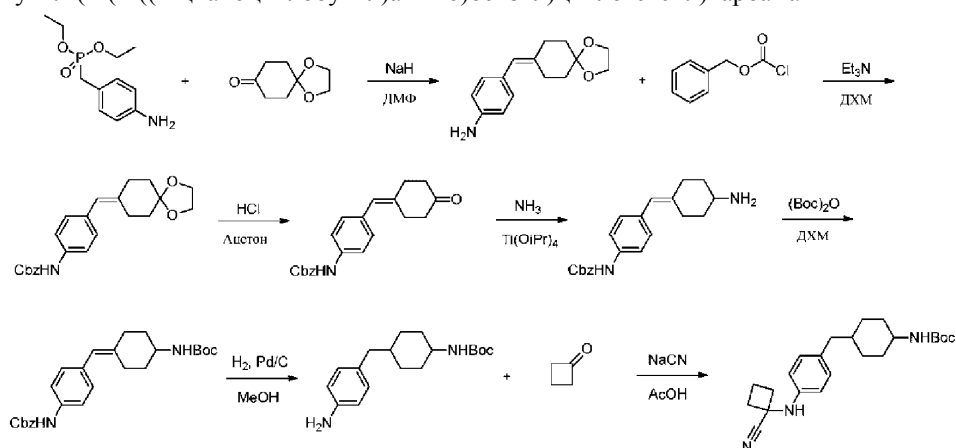


Полученное на предыдущей стадии промежуточное соединение (0,20 г, 0,421 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (0,126 мл, 0,505 ммоль) при перемешивании. Через 2,5 ч добавляли диэтиловый эфир (40 мл), и полученную суспензию перемешивали еще в течение 30 мин. Твердое вещество собирали на керамической воронке и промывали диэтиловым эфиром (2 × 10 мл). Твердое вещество высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре с получением чистой указанной в заголовке соли гидрохлорид (0,214 г, 97%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,43-1,65 (м, 3H), 1,71-1,86 (м, 3H), 1,89-2,06 (м, 1H), 2,34-2,47 (м, 2H), 2,55-2,66 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,79-3,00 (м, 2H), 3,33-3,44 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 2H), 8,06 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 10,27 (уш. с, 1H). $C_{26}H_{29}N_5O_2S \cdot HCl$ MC m/z 476 (M+H)⁺.

Пример 14а - синтез промежуточных соединений.

трет-Бутил-(4-(4-((1-цианоциклобутил)амино)бензил)циклогексил)карбамат



А. Гидрид натрия (60% в масле, 0,7 г, 17,51 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (2 г, 12,81 ммоль) и диэтил-4-аминобензилфосфоната (3,5 г, 14,397 ммоль) в безводном ДМФ (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой, и раствор экстрагировали Et_2O . Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиденметил)анилина, непосредственно используемого на следующей стадии (3,01 г, 77%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,50-1,73 (м, 4H), 2,23-2,31 (м, 2H), 2,36-2,46 (м, 2H), 3,89 (с, 4H),

5,03 (уш. с, 2Н), 6,10 (с, 1Н), 6,50 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 6,87 (д, J=8,1 Гц, 2Н). $C_{15}H_{19}NO_2$ МС m/z 246 (M+Na)⁺.

В. Бензилхлорформат (1,77 мл, 11,79 ммоль) добавляли к раствору 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиденметил)анилина (3,01 г, 9,82 ммоль) в ДХМ (35 мл) и Et₃N (2,73 мл, 19,65 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли ДХМ и водным 1,0 М раствором Na₂CO₃. Органический слой промывали 1,0 М водным раствором Na₂CO₃, высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 40%) с получением бензил-(4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиденметил)фенил)карбамата в виде белого твердого вещества (1,05 г, 28%).

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,61-1,73 (м, 2Н), 1,72-1,84 (м, 2Н), 2,35-2,46 (м, 2Н), 2,46-2,60 (м, 2Н), 3,98 (с, 4Н), 5,20 (с, 2Н), 6,25 (с, 1Н), 6,64 (уш. с, 1Н), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,28-7,47 (м, 7Н). $C_{23}H_{25}NO_4$ МС m/z 380 (M+Na)⁺.

С. К раствору бензил-(4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиденметил)фенил)карбамата (2,64 г, 6,96 ммоль) в ацетоне (17 мл) добавляли 1,0 М водный раствор HCl (8,35 мл, 8,35 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи смесь фильтровали, и твердое вещество промывали водой и высушивали с получением бензил-(4-((4-оксоциклогексиден)метил)фенил)карбамата в виде белого твердого вещества (1,57 г, 67%). Маточные растворы экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали с получением дополнительного количества бензил-(4-((4-оксоциклогексиден)метил)фенил)карбамата (0,65 г, 24%).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,39 (м, 4Н), 2,61 (т, J=6,9 Гц, 2Н), 2,70 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 5,15 (с, 2Н), 6,38 (с, 1Н), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,28-7,53 (м, 7Н), 9,79 (с, 1Н). $C_{21}H_{21}NO_3$ МС m/z 336 (M+Na)⁺.

Д. Изопропоксид титана (IV) (2,47 мл, 8,11 ммоль) добавляли к раствору бензил-(4-((4-оксоциклогексиден)метил)фенил)карбамата (1,36 г, 4,06 ммоль) в 7,0 М аммиака в MeOH (34 мл). После перемешивания при КТ в течение 6 ч к смеси, полученной на предыдущей стадии, добавляли боргидрид натрия (0,232 г, 6,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли 1,0 М водным раствором Na₂CO₃ и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали с получением бензил-(4-((4-аминоциклогексиден)метил)фенил)карбамата в виде пены (1,23 г, 90%), который непосредственно использовали на следующей стадии.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,06-1,41 (м, 2Н), 1,59 (уш. с, 2Н), 1,83-2,11 (м, 3Н), 2,16-2,30 (м, 1Н), 2,30-2,47 (м, 1Н), 2,72-3,00 (м, 2Н), 5,20 (с, 2Н), 6,20 (с, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,28-7,45 (м, 7Н). $C_{21}H_{24}N_2O_2$ МС m/z 337 (M+H)⁺.

Е. Ди-трет-бутилдикарбонат (1,01 г, 4,63 ммоль) добавляли к раствору бензил-(4-((4-аминоциклогексиден)метил)фенил)карбамата (1,41 г, 4,209 ммоль) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, концентрировали, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 40%) с получением трет-бутил-N-[4-[[4-(бензилоксикарбониламино)-фенила]метил]циклогексил]карбамата (1,024 г, 55%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,07-1,34 (м, 2Н), 1,38 (с, 9Н), 1,70-1,90 (м, 2Н), 1,90-2,08 (м, 1Н), 2,09-2,24 (м, 1Н), 2,24-2,40 (м, 1Н), 2,62-2,82 (м, 1Н), 3,35-3,57 (м, 1Н), 5,14 (с, 2Н), 6,16 (с, 1Н), 6,76 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,27-7,53 (м, 7Н), 9,75 (с, 1Н). $C_{26}H_{32}N_2O_4$ МС m/z 459 (M+Na)⁺.

Ф. К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-(бензилоксикарбониламино)фенил]метил]циклогексил]карбамата (1,28 г, 2,93 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли при 0°C палладий на древесном угле (10% влажности, 0,15 г, 1,41 ммоль) в атмосфере водорода в течение 20 ч при КТ. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-(4-(4-аминобензил)циклогексил)карбамата (0,805 г, 90%), непосредственно используемого на следующей стадии.

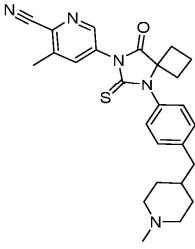
¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 0,93-1,06 (м, 1Н), 1,05-1,26 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н), 1,45-1,61 (м, 4Н), 1,61-1,78 (м, 2Н), 1,96 (м, 1Н), 2,39 (дд, J=15,7, 6,9 Гц, 2Н), 3,54 (уш. с, 2Н), 4,16-4,82 (м, 1Н), 6,62 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 2Н). $C_{18}H_{28}N_2O_2$ МС m/z 305 (M+H)⁺.

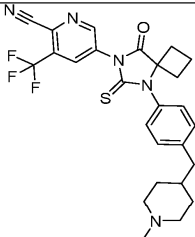
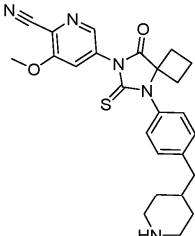
Г. Циклобутанон (0,395 мл, 5,28 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(4-(4-аминобензил)циклогексил)карбамата (0,805 г, 2,64 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл). Раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего добавляли цианид натрия (0,267 г, 5,28 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Раствор концентрировали под пониженным давлением, и полученный остаток вещества распределяли между ЭА и 1 М Na₂CO₃. Органический слой дополнительно промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(4-(4-((1-цианоциклобутил)амино)бензил)циклогексил)карбамата в виде пены (1,014 г, 90%), непосредственно используемого на следующей стадии без дополнительной очистки.

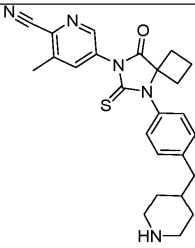
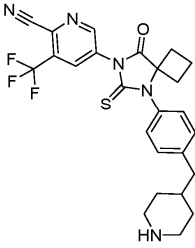
¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 0,92-1,08 (м, 1Н), 1,08-1,23 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н), 1,48-1,62 (м, 4Н), 1,61-1,80 (м, 2Н), 1,88-2,03 (м, 1Н), 2,09-2,29 (м, 2Н), 2,29-2,50 (м, 4Н), 2,69-2,88 (м, 2Н), 3,72 (уш. с, 1Н), 4,64 (уш. с, 1Н), 6,59 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,00 (д, J=8,2 Гц, 2Н). $C_{23}H_{33}N_3O_2$ МС m/z 406 (M+Na)⁺.

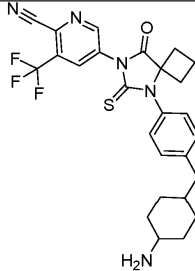
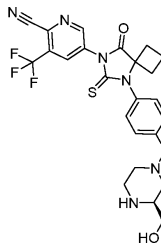
Следуя методике, описанной в примере 14 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты,

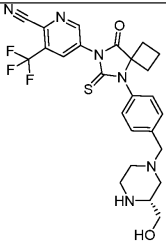
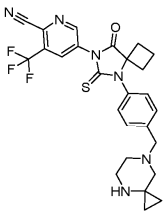
исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

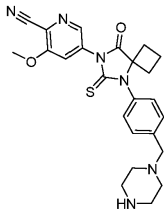
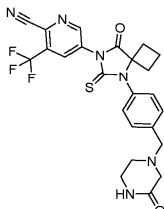
№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
238		3-метил-5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дизаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,39-1,64 (м, 3H), 1,69-1,86 (м, 3H), 1,89-2,08 (м, 1H), 2,30-2,46 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,60-2,67 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,77-3,02 (м, 2H), 3,32-3,45 (м, 2H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,14 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 10,15 (уш. с, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{OS} \cdot \text{HCl}$ МС m/z 560 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$
237		5-[8-[4-[(1-метил-4-пиперидил)метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дизаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил.

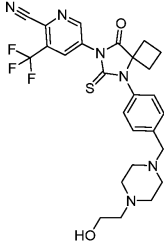
		^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,29-1,47 (м, 2H), 1,61-1,77 (м, 5H), 1,83- 1,99 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,52-2,74 (м, 6H), 2,80-2,93 (м, 2H), 7,21 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ МС m/z 514 (M+H) ⁺
236		3-метокси-5-[5-оксо-8-[4-(4- пиперидилметил)фенил]-7- тиоксо-6,8- дiazаспи́ро[3.4]октан-6- ил]пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,55-1,75 (м, 3H), 1,78-1,94 (м, 2H), 2,14- 2,35 (м, 1H), 2,48-2,76 (м, 7H), 2,76-2,87 (м, 2H), 3,33-3,46 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 7,25 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=1,9$ Гц, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 462 (M+H) ⁺
235 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS} \cdot$ HCl		3-метил-5-[5-оксо-8-[4-(4- пиперидилметил)фенил]-7- тиоксо-6,8- дiazаспи́ро[3.4]октан-6- ил]пиридин-2-карбонитрил.

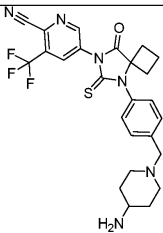
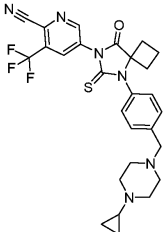
		¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,30-1,62 (м, 3H), 1,68-1,81 (м, 2H), 1,82-2,04 (м, 2H), 2,33-2,47 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,59-2,69 (м, 4H), 2,73-2,94 (м, 2H), 3,16-3,31 (м, 2H), 7,35 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,42 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 2H), 8,14 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 8,63 уш. (с, 1H), 8,71 (д, <i>J</i> =2,1 Гц, 1H), 8,85 (уш. с, 1H). C ₂₅ H ₂₇ N ₅ OS. HCl МС <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺
234		5-[5-оксо-8-[4-(4-пиперидилметил)фенил]-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 1,61-1,96 (м, 6H), 2,14-2,36 (м, 1H), 2,49-2,76 (м, 5H), 2,76-2,93 (м, 2H), 3,42-3,58 (м, 4H), 7,25 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 2H), 7,36 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 2H), 8,36 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 9,10 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H). C ₂₅ H ₂₄ F ₃ N ₅ OS МС <i>m/z</i> 500 (M+H) ⁺
233		5-[8-[4-[(4-аминоциклогексил)метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-

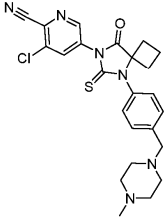
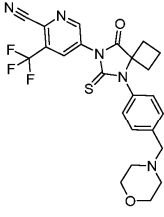
		диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,19-2,05 (м, 15H), 2,36-2,47 (м, 2H), 2,55-2,73 (м, 1H), 7,23-7,51 (м, 4H), 7,97 (уш. с, 3H), 8,77 (с, 1H), 9,22 (с, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$. HCl MC m/z 514 (M+H)$^+$
232		5-[6-[4-[(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-8-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40-1,63 (м, 1H), 1,86-2,09 (м, 1H), 2,18-2,34 (м, 1H), 2,33-2,46 (м, 2H), 2,57-2,70 (м, 2H), 2,82-3,13 (м, 4H), 3,13-3,30 (м, 2H), 3,52-3,63 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 5,40 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,60 (уш. с, 1H), 8,76 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,05 (уш. с, 1H), 9,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. HCl MC m/z 531 (M+H)$^+$
231		5-[6-[4-[(3R)-3-

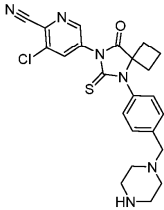
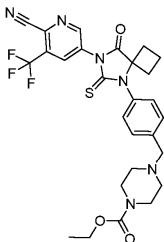
		(гидроксиметил) пиперазин-1-ил] метил] фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]-3-(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42-1,65 (м, 1H), 1,88-2,08 (м, 1H), 2,21-2,35 (м, 1H), 2,35-2,46 (м, 2H), 2,57-2,73 (м, 2H), 2,81-3,13 (м, 4H), 3,14-3,31 (м, 2H), 3,51-3,64 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 5,40 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,66 (уш. с, 1H), 8,77 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,10 (уш. с, 1H), 9,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. HCl MC m/z 531 (M+H)$^+$
230		5-[6-[4-(5,8-дiazаспи́ро[2.5]октан-5-илметил) фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]-3-(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87-1,03 (м, 2H), 1,09-1,26 (м, 2H), 1,45-1,65 (м, 1H), 1,88-2,07 (м, 1H), 2,34-2,49 (м, 2H), 2,57-2,72 (м, 2H), 3,31-

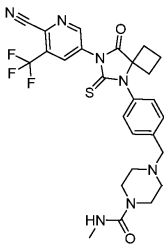
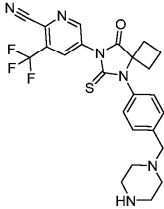
		3,45 (м, 2H), 3,45-3,62 (м, 6H), 7,47 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,74 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,77 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,81 (уш. с, 2H). $C_{26}H_{25}F_3N_6OS$. HCl MC m/z 527 (M+H)⁺
229		3-метокси-5-[5-оксо-8-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42-1,61 (м, 1H), 1,90-2,06 (м, 1H), 2,36-2,46 (м, 2H), 2,56-2,68 (м, 2H), 3,06-3,19 (м, 4H), 3,52-3,60 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 7,39 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,56 (уш. с, 1H). $C_{24}H_{26}N_6O_2S$ MC m/z 463 (M+H)⁺
228		5-[5-оксо-8-[4-(3-оксопиперазин-1-илметил)фенил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, свободное основание) δ 1,46-1,69 (м, 1H), 1,87-2,11 (м,

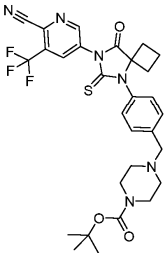
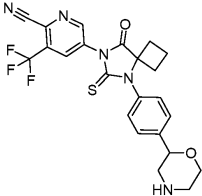
		1H), 2,34-2,50 (м, 2H), 2,55-2,72 (м, 4H), 2,95 (с, 2H), 3,13-3,28 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 7,38 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,56 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,79 (уш. с, 1H), 8,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,1 Гц, 1H). C₂₄H₂₁F₃N₆O₂S. HCl MC m/z 515 (M+H)⁺
227		5-[8-[4-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,64-1,80 (м, 1H), 2,25 (к, J=9,4 Гц, 1H), 2,58 (к, J=10,5 Гц, 2H), 2,65-2,78 (м, 2H), 2,89-3,23 (м, 8H), 3,56-3,72 (м, 2H), 3,95-4,14 (м, 2H), 4,65 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,54 (д, J=7,8 Гц, 2H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 12,02 (уш. с, 1H). C₂₆H₂₇F₃N₆O₂S. HCl MC m/z 545 (M+H)⁺
224		5-[8-[4-[(4-амино-1-пиперидил)метил]фенил]-5-

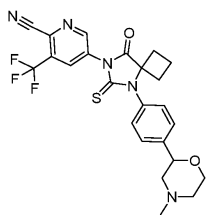
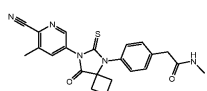
		оксо-7-тиоксо-6,8- диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]- 3-(трифторметил)пиридин-2- карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,15-1,39 (м, 2H), 1,43-1,61 (м, 1H), 1,63-1,77 (м, 2H), 1,87-2,11 (м, 3H), 2,33-2,48 (м, 3H), 2,53-2,69 (м, 4H), 2,70-2,86 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 7,35 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,77 (с, 1H), 9,23 (с, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ MC m/z 515 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$
220		5-[8-[4-[(4- циклопропилпиперазин-1- ил)метил]фенил]-5-оксо-7- тиоксо-6,8- диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]- 3-(трифторметил)пиридин-2- карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 0,86 (с, 2H), 1,47-1,78 (м, 3H), 2,18-2,44 (м, 2H), 2,47-2,64 (м, 2H), 2,64-2,76 (м, 2H), 2,76-3,00 (м, 4H), 2,98-3,31 (м, 4H), 3,70 (с, 2H), 7,28 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,01 (уш. с, 1H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,3$ Гц, 1H).

		$C_{27}H_{27}F_3N_6OS \cdot HCl$ MC m/z 541 (M+H) ⁺
219		3-хлор-5-[8-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,45-1,63 (м, 1H), 1,87-2,07 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 2H), 2,55-2,69 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,87-3,13 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 7,39 (д, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,55 (д, <i>J</i>=7,9 Гц, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,48 (уш. с, 1H). $C_{24}H_{25}ClN_6OS \cdot HCl$ MC m/z 481 (M+H)⁺
217		5-[8-[4-(морфолинометил)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,43-1,67 (м, 1H), 1,87-2,10 (м, 1H), 2,33-2,48 (м, 6H), 2,57-2,71 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,59-3,68 (м, 4H), 7,37 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,55 (д,

		$J=8,1$ Гц, 2H), 8,77 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $C_{24}H_{22}F_3N_5O_2S$ MC m/z 502 $(M+H)^+$
207		3-хлор-5-[[5-оксо-8-[[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,48-1,71 (м, 1H), 2,04-2,28 (м, 1H), 2,40-2,70 (м, 4H), 2,72-2,91 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 7,26 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,72 (с, 1H). $C_{23}H_{23}ClN_6OS \cdot HCl$ MC m/z 467 $(M+H)^+$
55		Этил-4-[[[4-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-8-ил]фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилат. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,52-1,81 (м, 1H), 2,13-2,36 (м, 1H), 2,38-2,54 (м, 4H), 2,54-2,83 (м, 4H), 3,38-3,60 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 4,14 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=8,2$ Гц,

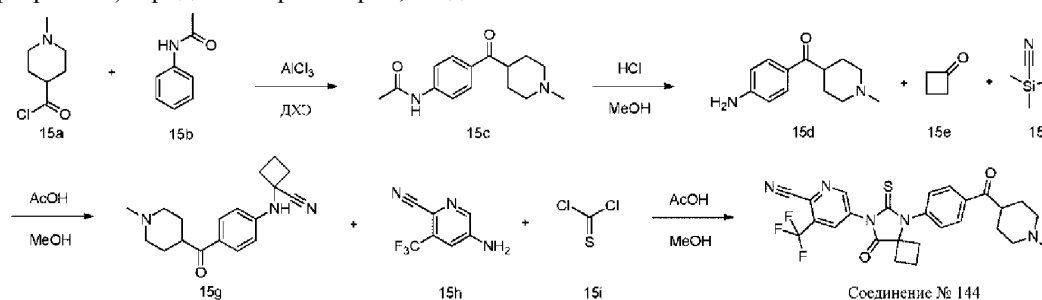
		2H), 7,58 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 9,10 (с, 1H). $C_{27}H_{27}F_3N_6O_3S$ MC m/z 573 (M+H)⁺
53		4-[[4-[6-(6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]фенил]метил]-N-метилпиперазин-1-карбоксамид. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,62-1,81 (м, 1H), 2,13-2,36 (м, 1H), 2,42-2,56 (м, 4H), 2,56-2,77 (м, 4H), 2,82 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 3,30-3,45 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 4,45 (к, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{26}H_{26}F_3N_7O_2S$ MC m/z 558 (M+H)⁺
48		5-[5-оксо-8-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) 1,59-1,80 (м, 1H), 2,16-2,35 (м, 1H), 2,40-2,51 (м,

		4H), 2,52-2,81 (м, 4H), 3,38-3,56 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 7,27 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,3$ Гц, 1H). $C_{24}H_{23}F_3N_6OS$ MC m/z 501 (M+H)⁺
47		трет-бутил-4-[[[4-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилат. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,46 (с, 9H), 1,59-1,80 (м, 1H), 2,16-2,35 (м, 1H), 2,40-2,51 (м, 4H), 2,52-2,81 (м, 4H), 3,38-3,56 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 7,27 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,3$ Гц, 1H). $C_{29}H_{31}F_3N_6O_3S$ MC m/z 601 (M+H)⁺
243		5-[8-(4-морфолин-2-илфенил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,57-1,77 (м, 1H),

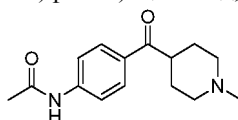
		2,19-2,36 (м, 1H), 2,47-2,62 (м, 2H), 2,63-2,78 (м, 2H), 3,01-3,17 (м, 1H), 3,17-3,37 (м, 1H), 3,41-3,57 (м, 1H), 3,55-3,76 (м, 1H), 4,28 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,12 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 10,32 (уш. с, 2H). $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S$. HCl MC m/z 488 (M+H)⁺
241		5-[8-[4-(4-метилморфолин-2-ил)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,62-1,79 (м, 1H), 2,15-2,36 (м, 1H), 2,54 (к, $J=10,7$ Гц, 2H), 2,62-2,83 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,91-3,09 (м, 1H), 3,44-3,58 (м, 1H), 3,57-3,69 (м, 1H), 4,19-4,34 (м, 1H), 4,56 (т, $J=12,5$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{24}H_{22}F_3N_5O_2S$. HCl MC m/z 502 (M+H)⁺
8		2-{4-[7-(6-циано-5-метил(3-пиридил))-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диаза Spiro[3.4]окт-5-ил]фенил}-N-метилацетамид. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ ч/млн 1,54-1,56 (м, 1H), 1,96-2,0 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 3H), 2,58-2,63 (м, 7H), 3,51 (с, 2H), 7,34-7,36 (м, 2H, $J=8,2$ Гц), 7,47-7,49 (м, 2H, $J=8,2$ Гц), 8,15 (д, 1H, $J=1,6$ Гц), 8,73 (д, 1H, $J=2,2$ Гц) $C_{22}H_{21}N_5O_2S$ MC m/z 420,2 (M+H)⁺

Пример 15.

5-[8-[4-(1-Метилпиперидин-4-карбонил)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 144



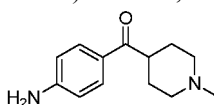
А. N-(4-(1-Метилпиперидин-4-карбонил)фенил)ацетамид, 15с



Хлорид алюминия (4,23 г, 31,77 ммоль) добавляли порциями в атмосфере азота к смеси 1-метилпиперидин-4-карбонилхлорида (1,71 г, 10,58 ммоль) и N-фенилацетамида (1,71 г, 12,71 ммоль) в ДХЭ (35 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, оставляли для охлаждения до КТ и выливают в смесь льда и 6,0 М водного раствора NaOH. Раствор подщелачивали до pH от 10 до 11, и водный слой экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH: ДХМ 1: 9 в ДХМ от 0 до 100%) с получением N-(4-(1-метилпиперидин-4-карбонил)фенил)ацетамида (1,21 г, 47%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,78-1,90 (м, 4H), 2,00-2,13 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,83-2,98 (м, 2H), 3,08-3,28 (м, 1H), 7,62 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,81 (уш. с, 1H), 7,90 (д, J=8,5 Гц, 2H). C₁₅H₂₀N₂O₂ МС m/z 261 (M+H)⁺.

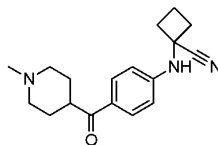
В. (4-Аминофенил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанон, 15d



Водный 2,0н. раствор HCl (15,37 мл, 30,74 ммоль) добавляли к раствору N-(4-(1-метилпиперидин-4-карбонил)фенил)ацетамида (1,2 г, 4,61 ммоль) в MeOH (8 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, оставляли для охлаждения до КТ, и смесь подщелачивали до pH 9-10 водным 10,0 М раствором NaOH и экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением (4-аминофенил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанона (0,848 г, 84%), непосредственно используемого на следующей стадии.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,77-1,92 (м, 4H), 2,01-2,17 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,85-2,98 (м, 2H), 3,05-3,24 (м, 1H), 4,11 (уш. с, 2H), 6,65 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,80 (д, J=8,7 Гц, 2H). C₁₃H₁₈N₂O МС m/z 219 (M+H)⁺.

С. 1-((4-(1-Метилпиперидин-4-карбонил)фенил)амино)циклобутанкарбонитрил, 15g

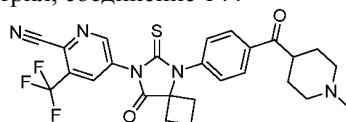


Циклобутанон (0,435 мл, 5,77 ммоль) добавляли к раствору (4-аминофенил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанона (0,84 г, 3,84 ммоль) в смеси уксусной кислоты (2,5 мл) и MeOH (25 мл). Раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре до добавления триметилсилилцианида (0,963 мл, 7,698 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи, осторожно добавляли водный 1,0 М раствор Na₂CO₃ (100 мл), и раствор экстрагировали ДХМ. Органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH: ДХМ 1:9 в ДХМ от 0 до 100%) получили 1-((4-(1-метилпиперидин-4-карбонил)фенил)амино)циклобутанкарбонитрил (0,5 г, 44%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,76-1,95 (м, 4H), 2,00-2,13 (м, 2H), 2,13-2,27 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,32-2,47 (м, 2H), 2,77-2,88 (м, 2H), 2,88-2,97 (м, 2H), 3,03-3,24 (м, 1H), 4,67 (уш. с, 1H), 6,64 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,87 (д, J=8,7 Гц, 2H). C₁₈H₂₃N₃O МС m/z 298 (M+H)⁺.

D. 5-[8-[4-(1-Метилпиперидин-4-карбонил)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-

3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 144

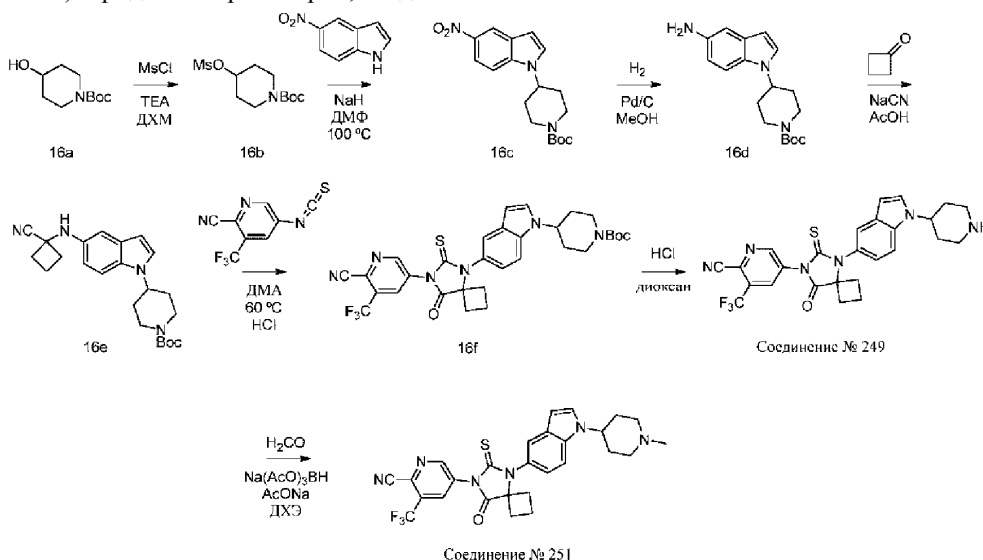


Смесь 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,28 г, 1,496 ммоль), 1-((4-(1-метилпиперидин-4-карбонил)фенил)амино)циклобутанкарбонитрила (0,444 г, 1,493 ммоль) и тиофосгена (0,172 мл, 2,244 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при 65°C в течение ночи. Смесь оставляли для охлаждения до КТ, выливали в смесь вода/лед и экстрагировали ДХМ. Органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH: ДХМ 1: 9 в ДХМ от 0 до 100%) получили остаток, который впоследствии растирали с Et_2O с получением 5-(5-(4-(1-метилпиперидин-4-карбонил)фенил)8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,202 г, 26%) в виде твердого вещества.

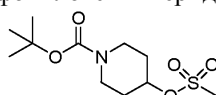
1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,57-1,85 (м, 1H), 2,04-2,22 (м, 3H), 2,21-2,39 (м, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,69-3,08 (м, 4H), 3,07-3,39 (м, 2H), 3,32-3,81 (м, 2H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,16 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 9,11 (с, 1H). $C_{26}H_{24}F_3N_5O_2S$ MC m/z 528 (M+H) $^+$.

Пример 16.

5-[8-[1-(1-Метил-4-пиперидил)индол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 251

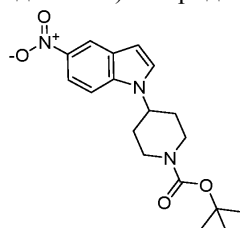


А. трет-Бутиловый эфир 4-метансульфонилокси пиперидин-1-карбоновой кислоты, 16b



В круглодонную колбу емкостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, капельной воронкой и входом для азота, вносили трет-бутиловый эфир 4-гидрокси пиперидин-1-карбоновой кислоты (8 г, 39,7 ммоль) и триэтиламин (6,08 мл, 43,7 ммоль) в ДХМ (125 мл) и охлаждали в ледяной бане под легким потоком азота. В течение 10-15 мин по каплям добавляли метансульфонилхлорид (3,7 мл, 47,7 ммоль). Смесь оставляли для достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Раствор промывали водой (70 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла (11,1 г, 100%). $C_{11}H_{21}NO_5S$ MC m/z 280 (M+H) $^+$.

В. трет-Бутиловый эфир 4-(5-нитроиндол-1-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты, 16c

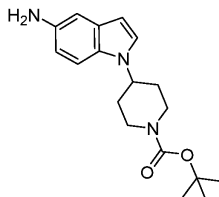


5-Нитро-1H-индол (2 г, 12,3 ммоль) растворяли в ДМФ (30 мл) и охлаждали в ледяной бане в атмосфере азота. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,543 г, 13,5 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение 30 мин, оставляя ее при этом для достижения комнатной температуры. Впоследствии раствор нагревали при 100°C, после чего добавляли по каплям раствор трет-бутилового

эфира 4-метансульфонилоксипиперидин-1-карбоновой кислоты (4,14 г, 16,7 ммоль) в ДМФ (40 мл) двумя порциями с интервалом 30 мин. Реакцию продолжали в течение 4 ч при 100°C и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. В смесь вносили дополнительное количество гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 0,543 г, 13,5 ммоль) и через 30 мин добавляли по каплям раствор трет-бутилового эфира 4-метансульфонилоксипиперидин-1-карбоновой кислоты (4,14 г, 16,7 ммоль) в ДМФ (40 мл). Реакцию продолжали еще 4 ч при комнатной температуре и гасили водой (200 мл). Органическую смесь экстрагировали ЭА (2×40 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ДХМ в гептане от 0 до 60% и впоследствии ЭА в гептане от 0 до 35%) получили указанное в заголовке соединение (1,58 г, 37%).

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,50 (с, 9H), 1,93 (кд, $J=12,4$, 4,4 Гц, 2H), 2,03-2,18 (м, 2H), 2,94 (т, $J=13,3$ Гц, 2H), 4,26-4,51 (м, 3H), 6,72 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 8,11 (дд, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 8,59 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{18}H_{23}N_3O_4$ МС m/z 290 ($M+H$ - tBu) $^+$.

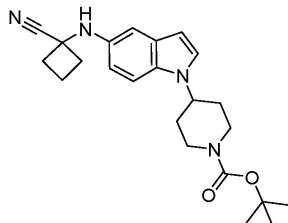
С. трет-Бутиловый эфир 4-(5-аминоиндол-1-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты, 16d



трет-Бутиловый эфир 4-(5-нитроиндол-1-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (1,58 г, 4,57 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и охлаждали до 0-5°C в потоке азота. Добавляли 10% Pd/C (0,316 г). Реакционный сосуд соединяли с баллоном, заполненным водородом. Из реакционной смеси откачивали воздух и помещали ее в атмосферу водорода (3 раза) и, наконец, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере водорода. Катализатор удаляли посредством фильтрования через небольшой слой диатомовой земли, впоследствии промывали MeOH (2×10 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного трет-бутилового эфира 4-(5-аминоиндол-1-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (1,40 г, 97%).

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,49 (с, 9H), 1,87 (кд, $J=12,5$, 4,4 Гц, 2H), 2,07 (д, $J=10,5$ Гц, 2H), 2,90 (т, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,49 (уш. с, 2H), 4,18-4,42 (м, 3H), 6,33 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,7$, 2,2 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,7$ Гц, 1H). $C_{18}H_{25}N_3O_2$ МС m/z 316 ($M+H$) $^+$.

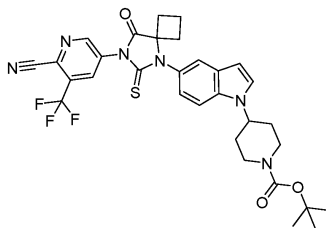
Д. трет-Бутиловый эфир 4-[5-(1-цианоциклобутиламино)индол-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты, 16e



К раствору полученного на предыдущей стадии промежуточного соединения (1,40 г, 4,44 ммоль) и уксусной кислоты (5 мл) в MeOH (50 мл) добавляли циклобутанон (0,432 мл, 4,78 ммоль). Раствор перемешивали 15 мин при комнатной температуре, после чего добавили по каплям триметилсилилцианид (1,11 мл, 8,89 ммоль). По завершении добавления реакцию продолжали в течение ночи. Раствор разбавляли ЭА (100 мл) и промывали 1 М Na_2CO_3 (70 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до неочищенного маслянистого остатка. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 35%) получили чистый продукт (0,488 г, 28%).

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,50 (с, 9H), 1,88 (кд, $J=12,4$, 4,4 Гц, 2H), 2,07 (д, $J=13,4$, 3,4 Гц, 2H), 2,13-2,33 (м, 2H), 2,42 (ддд, $J=12,1$, 9,4, 7,1 Гц, 2H), 2,73-3,02 (м, 4H), 3,87 (уш. с, 1H), 4,20-4,48 (м, 3H), 6,41 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,8$ Гц, 1H). $C_{23}H_{30}N_4O_2$ МС m/z 395 ($M+H$) $^+$.

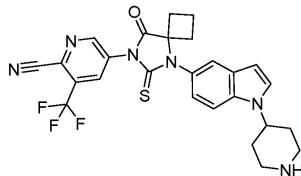
Е. трет-Бутиловый эфир 4-{5-[7-(6-циано-5-трифторметилпиперидин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]индол-1-ил}пиперидин-1-карбоновой кислоты, 16f



трет-Бутиловый эфир 4-[5-(1-циано-циклобутиламино)индол-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,488 г, 1,24 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (0,510 г, 2,23 ммоль) смешивали в ДМА (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 4 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (1,5 мл) и добавляли 1 М HCl (1,5 мл). Перемешивание поддерживали в течение ночи. Добавляли ЭА (25 мл), и раствор промывали 1 М раствором Na₂CO₃ (10 мл) и соевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%) с получением чистого продукта (0,693 г, 89%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,51 (с, 9H), 1,56-1,76 (м, 1H), 1,96 (кд, J=12,4, 4,4 Гц, 2H), 2,07-2,31 (м, 3H), 2,68 (дд, J=9,1, 7,0 Гц, 4H), 2,95 (т, J=12,8 Гц, 2H), 4,25-4,55 (м, 3H), 6,65 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,50-7,62 (м, 2H), 8,40 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,14 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₃₁H₃₁F₃N₆O₃S MC m/z 569 (M+H-tBu)⁺.

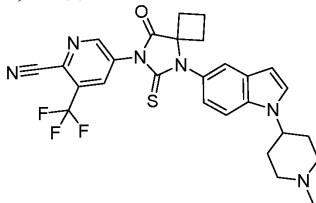
Ф. 5-[8-Оксо-5-(1-пиперидин-4-ил-1Н-индол-5-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил, соединение 249



Полученный на предыдущей стадии трет-бутиловый эфир 4-{5-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]индол-1-ил}пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,693 г, 1,11 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Добавляли 4н. HCl в диоксане (2,5 мл, 10 ммоль) при перемешивании в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли диэтиловый эфир (40 мл), и полученный осадок перемешивали в течение 15 мин и собирали фильтрованием на керамической воронке. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (10 мл). Твердое вещество повторно растворяли в ДХМ (40 мл). Раствор промывали 1 М раствором Na₂CO₃ (10 мл), водой (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением 0,598 г (103%) неочищенного продукта. Половину полученного продукта очищали посредством препаративной ЖХ (градиент ACN в 25 mM водном растворе NH₄HCO₃ от 30 до 73%). Чистые фракции отбирали и концентрировали с получением 0,100 г (17%) желаемого продукта.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,53-1,75 (м, 1H), 1,99-2,36 (м, 7H), 2,61-2,73 (м, 5H), 2,85-2,99 (м, 2H), 3,40 (д, J=12,6 Гц, 2H), 4,32-4,51 (м, 1H), 6,65 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,53-7,63 (м, 2H), 8,40 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,14 (д, J=2,1 Гц, 1H). C₂₆H₂₃F₃N₆OS MC m/z 525 (M+H)⁺.

Г. 5-[8-[1-(1-Метил-4-пиперидил)индол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 251

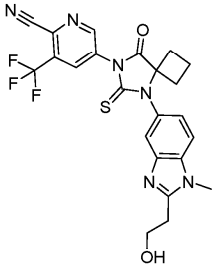
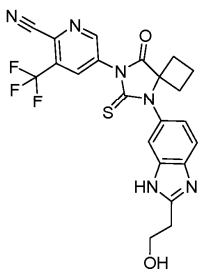


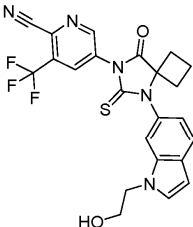
К раствору 5-[8-оксо-5-(1-пиперидин-4-ил-1Н-индол-5-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрила (0,30 г, 0,572 ммоль) в ДХЭ (2,25 мл) добавляли формальдегид (37 мас.% в воде, 0,30 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,30 г, 1,41 ммоль) в 3 порциях в течение 45 мин. Реакцию продолжали в течение ночи и разбавляли ДХМ (50 мл). Раствор последовательно промывали 1 М раствором Na₂CO₃ (25 мл) и водой (30 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. В результате препаративной ЖХ (градиент ACN в 25 mM водном растворе NH₄HCO₃ от 41 до 83%) после удаления растворителя получили чистый продукт в виде липкого твердого вещества. В результате растирания в диэтиловом эфире (2 мл)

получили белый порошок (0,056 г, 18%).

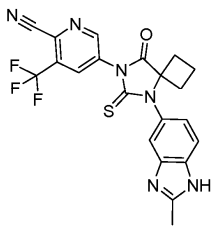
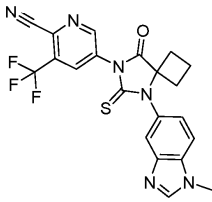
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,48-1,77 (м, 1H), 2,03-2,31 (м, 7H), 2,41 (с, 3H), 2,68-2,75 (м, 4H), 3,09 (м, 2H), 4,16-4,38 (м, 1H), 6,64 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 8,40 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ МС m/z 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

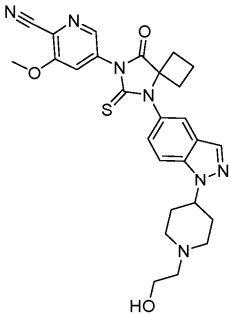
Следуя методике, описанной в примере 16 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

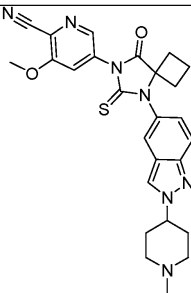
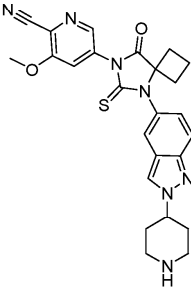
№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
255		5-[8-[2-(2-гидроксиэтил)-1-метил-бензимидазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,38-1,60 (м, 1H), 1,88-2,04 (м, 1H), 2,40-2,59 (м, 2H), 2,60-2,74 (м, 2H), 3,08 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,35 (д, $J=13,8$ Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,86 (т, $J=6,6$ Гц, 5H), 4,89 (уш. с, 1H), 7,22 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,25 (с, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 501 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
253		5-[8-[2-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]пиримидин-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,40-1,61 (м, 1H), 1,96

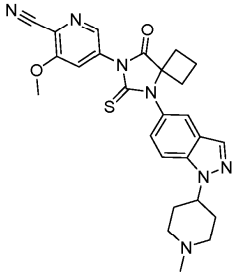
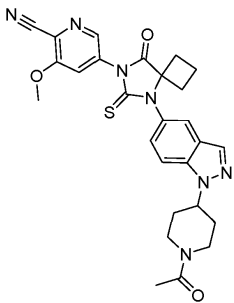
		(м, 1H), 2,42-2,57 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 2H), 3,01 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,86 (м, 2H), 4,89 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,46-7,72 (м, 2H), 8,78 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 12,45 (с, 0,5H), 12,50 (с, 0,5H) C₂₂H₁₇F₃N₆O₂S MC m/z 487 (M+H)⁺
250		5-[8-[1-(2-гидроксиэтил)индол-6-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,48-1,74 (м, 2H), 2,13-2,33 (м, 1H), 2,68 (дд, J=9,1, 7,0 Гц, 4H), 4,00 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,33 (т, J=5,2 Гц, 2H), 6,64 (дд, J=3,3, 0,9 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,12 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₃H₁₈F₃N₅O₂S MC m/z 486 (M+H)⁺
249		5-[5-оксо-8-[1-(4-

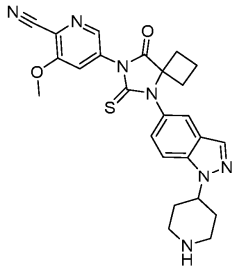
		пиперидил индол-5-ил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиرو[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,56-1,70 (м, 1H), 2,08-2,31 (м, 5H), 2,68 (дд, $J=9,1, 7,0$ Гц, 4H), 2,92-3,01 (м, 2H), 3,36-3,59 (м, 2H), 4,43 (п, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,51-7,66 (м, 2H), 8,40 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ MC m/z 525 ($M+H$)$^{+}$
248		5-[8-[1-(2-гидроксиэтил)индол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиرو[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,56-1,84 (м, 2H), 2,17-2,30 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 4H), 4,04 (к, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,35 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 6,64 (д, $J=3,1$ Гц, 1H),

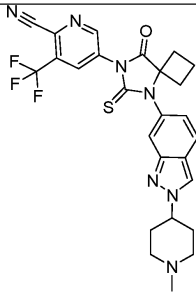
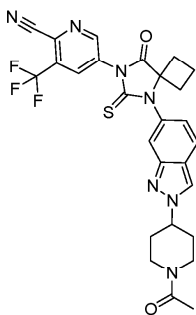
		7,10 (дд, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, $J=3,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,46-7,76 (м, 2H), 8,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{23}H_{18}F_3N_5O_2S$ MC m/z 486 (M+H)⁺
245		5-[8-(2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40-1,58 (м, 1H), 1,97 (п, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,35-2,57 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,57-2,75 (м, 2H), 3,32 (с, 1H), 7,11 (дд, $J=8,4$, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 8,78 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,24 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 12,50 (с, 1H). $C_{21}H_{15}F_3N_6OS$ MC m/z 457 (M+H)⁺
244		5-[8-(1-метилбензимидазол-5-ил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6)

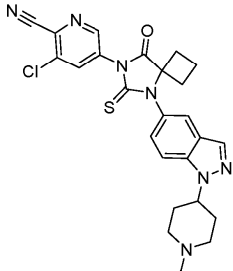
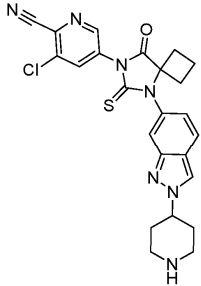
		δ 1,42-1,57 (м, 1H), 1,91-2,05 (м, 1H), 2,42-2,58 (м, 2H), 2,59-2,74 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,29 (дд, $J=8,5$, 1,9 Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $C_{21}H_{15}F_3N_6OS$ MC m/z 457 (M+H)⁺
225		5-[8-[1-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-метокси-пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,56-1,78 (м, 1H), 2,05-2,53 (м, 7H), 2,57-2,78 (м, 6H), 3,16 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,69 (т, 5,1 Гц, 2H), 3,94-4,03 (с, 3H), 4,45-4,68 (м, 1H), 7,16-7,39 (м, 2H), 7,55-7,82 (м, 3H), 8,06-8,21 (м, 1H), 8,38-8,57 (м, 1H). $C_{27}H_{29}N_7O_3S$ MC m/z 532 (M+H)⁺
215		3-метокси-5-[8-[2-(1-метил-4-

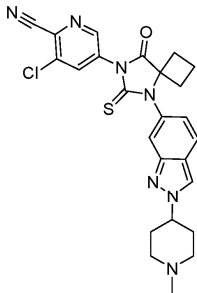
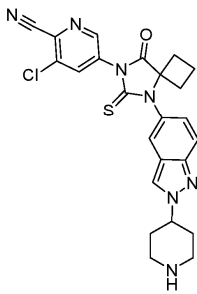
		пиперидил) индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45-1,62 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H), 2,07-2,20 (м, 5H), 2,24 (с, 3H), 2,42-2,57 (м, 2H), 2,58-2,70 (м, 2H), 2,87-2,98 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,40-4,62 (м, 1H), 7,18 (дд, $J=9,1$, 1,9 Гц, 1H), 7,76-7,84 (м, 2H), 8,07 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 502 (M+H)$^+$
214		3-метокси-5-[5-оксо-8-[(2-(4-пиперидил)индазол-5-ил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,46-1,62 (м, 1H), 1,90-2,22 (м, 5H), 2,44-2,57 (м, 2H), 2,58-2,82 (м, 4H), 3,10-3,19 (м, 2H), 3,10-3,21 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,56-4,70 (м, 1H), 7,18 (дд, $J=9,1$, 1,9 Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,07 (д, $J=1,8$ Гц,

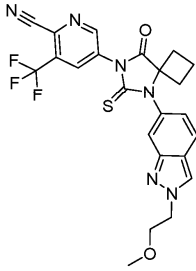
		1H), 8,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H). C₂₅H₂₅N₇O₂S MC m/z 488 (M+H)⁺
213		3-метокси-5-[8-[1-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,42-1,60 (м, 1H), 1,90-2,02 (м, 3H), 2,12-2,20 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,41-2,56 (м, 2H), 2,58-2,69 (м, 2H), 2,88-2,97 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,59-4,73 (м, 1H), 7,36 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,8 Гц, 1H). C₂₆H₂₇N₇O₂S MC m/z 502 (M+H)⁺
212		5-[8-[1-(1-ацетил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-метоксипиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,44-1,62 (м, 1H), 1,86-2,14 (м, 5H), 2,08 (с, 3H), 2,42-2,56 (м,

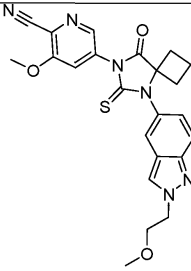
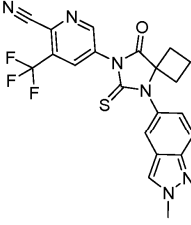
		2H), 2,58-2,72 (м, 2H), 2,75-2,88 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 4,49-4,61 (м, 1H), 4,93-5,08 (м, 1H), 7,39 (дд, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,48 (д, $J=1,8$ Гц, 1H). $C_{27}H_{27}N_7O_3S$ MC m/z 530 (M+H)⁺
211		3-метокси-5-[5-оксо-8-[1-(4-пиперидил)индазол-5-ил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,44-1,61 (м, 1H), 1,90-2,30 (м, 5H), 2,40-2,55 (м, 2H), 2,58-2,71 (м, 2H), 2,73-2,90 (м, 2H), 3,14-3,24 (м, 2H), 4,00 (с, 4H), 4,74-4,84 (м, 1H), 7,37 (дд, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,48 (д, $J=1,8$ Гц, 1H). $C_{25}H_{25}N_7O_2S$ MC m/z 488 (M+H)⁺
199		5-[8-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-

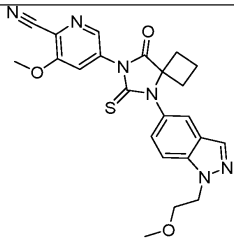
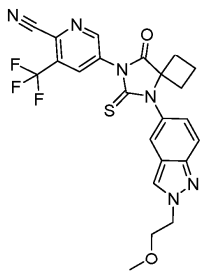
		диазааспи́ро[3.4]окта́н-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43-1,71 (м, 1H), 1,85-2,05 (м, 1H), 2,06-2,36 (м, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,40-2,77 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 4,42-4,65 (м, 1H), 6,99 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,25 (с, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_7\text{OS}$ MC m/z 540 (M+H)$^+$
198		5-[8-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазааспи́ро[3.4]окта́н-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45-1,65 (м, 1H), 1,86-2,04 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,08-2,28 (м, 4H), 2,41-2,72 (м, 4H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,92-4,08 (м, 1H), 4,46-4,64 (м, 1H), 4,76-4,84 (м, 1H), 7,00 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,60

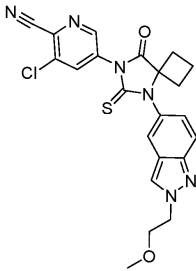
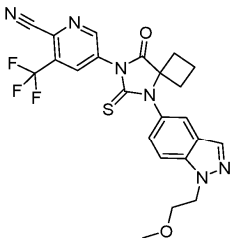
		(с, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,25 (с, 1H). $C_{27}H_{24}F_3N_7O_2S$ MC m/z 568 (M+H)⁺
183		3-хлор-5-[8-[1-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44-1,65 (м, 1H), 1,88-2,05 (м, 3H), 2,12-2,24 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,40-2,55 (м, 2H), 2,57-2,70 (м, 2H), 2,87-3,00 (м, 2H), 4,55-4,75 (м, 1H), 7,35 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,92 (с, 1H). $C_{25}H_{24}ClN_7OS$ MC m/z 506 (M+H)⁺
182		3-хлор-5-[5-оксо-8-[1-(4-пиперидил)индазол-5-ил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40-1,66 (м, 1H), 1,82-2,14 (м, 5H), 2,40-2,56 (м, 2H), 2,58-2,66 (м, 2H), 2,68-2,82 (м, 2H), 3,06-3,18 (м, 2H), 4,68-4,85 (м, 2H), 7,35

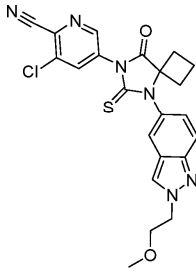
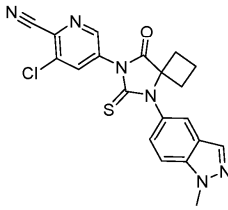
		(д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,92 (с, 1H). $C_{24}H_{22}ClN_7OS$ MC m/z 492 (M+H)⁺
181		3-хлор-5-[8-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дизаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,36-1,55 (с, 1H), 1,80-1,95 (м, 1H), 1,97 - 2,14 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,33-2,47 (м, 2H), 2,49-2,63 (м, 2H), 2,75-2,90 (м, 2H), 4,34-4,56 (м, 1H), 7,08 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,72 (м, 2H), 8,51 (м, 2H), 8,85 (с, 1H). $C_{25}H_{24}ClN_7OS$ MC m/z 506 (M+H)⁺
180		3-хлор-5-[5-оксо-8-[2-(4-пиперидил)индазол-5-ил]-7-тиоксо-6,8-дизаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44-1,62 (м, 1H), 1,85 - 2,05 (м, 5H), 2,42-2,56 (м, 2H), 2,58-2,79 (м, 4H), 2,99-3,19 (м, 2H),

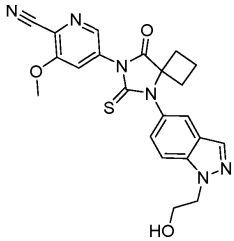
		4,52-4,68 (м, 1H), 7,16 (дд, $J=9,0$, 1,9 Гц, 1H), 7,79 (м, 2H), 8,45-8,72 (м, 2H), 8,93 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $C_{24}H_{22}ClN_7OS$ MC m/z 492 (M+H)⁺
179		5-[8-[2-(2-метоксиэтил)индазол-6-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,59-1,80 (м, 1H), 2,23 (дт, $J=10,8$, 8,9 Гц, 1H), 2,70 (дд, $J=9,0$, 7,1 Гц, 4H), 3,38 (с, 3H), 3,91 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,64 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 6,95 (дд, $J=8,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,65-7,78 (с, 1H), 7,87 (дд, $J=8,8$, 1,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{23}H_{19}F_3N_6O_2S$ MC m/z 501 (M+H)⁺
175		3-метокси-5-[8-[2-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил.

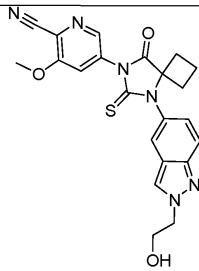
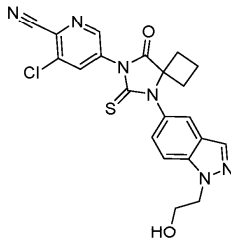
		¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,42-1,68 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,41-2,58 (м, 2H), 2,59-2,70 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,86 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,65 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,19 (дд, $J=9,1$, 2,0 Гц, 1H), 7,69-7,92 (м, 2H), 8,07 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,53 (с, 1H). C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₃ S MC <i>m/z</i> 463 (M+H) ⁺
174		¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 1,60-1,75 (м, 1H), 2,10-2,38 (м, 1H), 2,60-2,76 (м, 2H), 4,29 (с, 3H), 7,13 (дд, $J=9,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,40 (с, 1H). C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₆ OS MC <i>m/z</i> 457 (M+H) ⁺
173		3-метокси-5-[8-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-

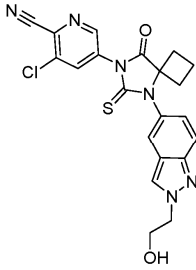
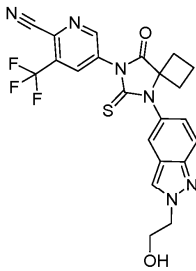
		ил] пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42-1,62 (м, 1H), 1,87-2,10 (м, 1H), 2,40-2,57 (м, 2H), 2,58-2,72 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,82 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,63 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,36 (дд, $J=9,0$, 1,9 Гц, 1H), 7,75-7,97 (м, 2H), 8,07 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,48 (д, $J=1,8$ Гц, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ MC m/z 463 (M+H)$^+$
172		5-[8-[2-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дизаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,41-1,68 (м, 1H), 1,87-2,05 (м, 1H), 2,44-2,57 (м, 2H), 2,60-2,68 (м, 1H), 3,26 (с, 4H), 3,86 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,65 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,18 (дд, $J=9,1$, 2,0 Гц, 1H), 7,66-7,96 (м, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

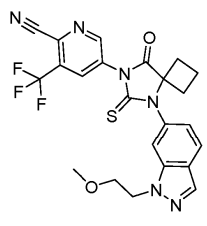
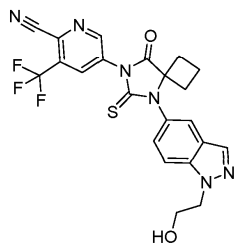
		$C_{23}H_{19}F_3N_6O_2S$ MC m/z 501 (M+H) ⁺
171		3-хлор-5-[8-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,44-1,60 (м, 1H), 1,88-2,05 (м, 1H), 2,41-2,56 (м, 2H), 2,58-2,72 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,82 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,63 (т, J=5,2 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,57 (п, J=2,0 Гц, 1H), 8,93 (п, J=2,0 Гц, 1H). $C_{22}H_{19}ClN_6O_2S$ MC m/z 467 (M+H)⁺
170		5-[8-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,44-1,62 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H), 2,42-2,57 (м, 2H), 2,60-2,72 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,82 (т, J=5,2 Гц, 2H),

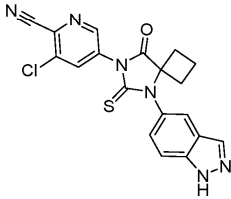
		4,63 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,35 (дд, $J=8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $C_{23}H_{19}F_3N_6O_2S$ МС m/z 501 $(M+H)^+$
169		3-хлор-5-[8-(2-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 1,43-1,69 (м, 1H), 1,91-2,05 (м, 1H), 2,44-2,58 (м, 2H), 2,58-2,68 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,86 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,65 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,17 (дд, $J=9,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,64-7,91 (м, 2H), 8,46-8,67 (м, 2H), 8,93 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $C_{22}H_{19}ClN_6O_2S$ МС m/z 467 $(M+H)^+$
168		3-хлор-5-[8-(1-метилиндазол-5-ил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,59-1,71 (м, 1H), 2,13-2,35 (м,

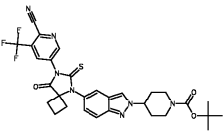
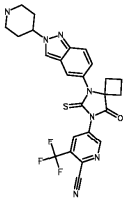
		1H), 2,53-2,77 (м, 4H), 4,16 (с, 3H), 7,28 (дд, J=8,8 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,1 Гц, 1H). C₂₀H₁₅ClN₆OS MC m/z 423 (M+H)⁺
167		5-[8-[1-(2-гидроксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метокси-пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,42-1,62 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H), 2,40-2,57 (м, 2H), 2,58-2,70 (м, 2H), 3,86 (дт, J=5,4, 5,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,51 (т, J=5,4 Гц, 2H), 4,95 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,74-7,95 (м, 2H), 8,07 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,8 Гц, 1H). C₂₂H₂₀N₆O₃S MC m/z 449 (M+H)⁺
164		5-[8-[2-(2-гидроксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-

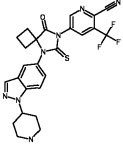
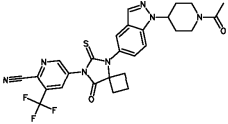
		ил]-3-метокси-пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42-1,62 (м, 1H), 1,87-2,07 (м, 1H), 2,41-2,57 (м, 2H), 2,58-2,71 (м, 2H), 3,91 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,51 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 5,03 (уш. с, 1H), 7,18 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,07 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,52 (с, 1H). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ MC m/z 449 (M+H)$^+$
163		3-хлор-5-[8-[1-(2-гидроксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43-1,62 (м, 1H), 1,85-2,15 (м, 1H), 2,40-2,57 (м, 2H), 2,58-2,72 (м, 2H), 3,86 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,51 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,95 (уш. с, 1H), 7,34 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,70-8,00 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,57 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 453

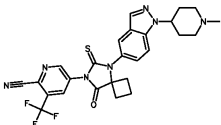
		(M+H) ⁺
162		3-хлор-5-[8-[2-(2-гидроксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,45-1,62 (м, 1H), 1,87-2,07 (м, 1H), 2,43-2,57 (м, 2H), 2,58-2,70 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 4,51 (м, 2H), 5,02 (уш. с, 1H), 7,17 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,67-7,95 (м, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,56 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J=2,1 Гц, 1H). C₂₁H₁₇ClN₆O₂S МС m/z 453 (M+H)⁺
161		5-[8-[2-(2-гидроксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,45-1,65 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H), 2,42-2,59 (м, 2H), 2,59-2,72 (м, 2H), 3,90 (т, J=5,4 Гц, 2H), 4,52 (т, J=5,3 Гц, 2H), 5,03 (уш. с, 1H), 7,17 (дд, J=9,0, 2,0

		Гц, 1H), 7,67-7,96 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,25 (д, J=2,1 Гц, 1H). C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₂ S МС m/z 487 (M+H) ⁺
160		5-[8-[1-(2-метоксиэтил)индазол-6-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,58-1,75 (м, 1H), 2,12-2,37 (м, 1H), 2,54-2,86 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,82 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,61 (т, J=5,0 Гц, 2H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H). C ₂₃ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂ S МС m/z 501 (M+H) ⁺
159		5-[8-[1-(2-гидроксиэтил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆)

		δ 1,40-1,67 (м, 1H), 1,86-2,15 (м, 1H), 2,38-2,58 (м, 2H), 2,58-2,77 (м, 2H), 3,86 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,51 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,96 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $C_{22}H_{17}F_3N_6O_2S$ MC m/z 487 (M+H)⁺
155		3-хлор-5-[8-(1H-индазол-5-ил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40-1,58 (м, 1H), 1,82-2,07 (м, 1H), 2,38-2,56 (м, 2H), 2,57-2,70 (м, 2H), 7,32 (дд, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,57 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $C_{19}H_{13}ClN_6OS$ MC m/z 409 (M+H)⁺

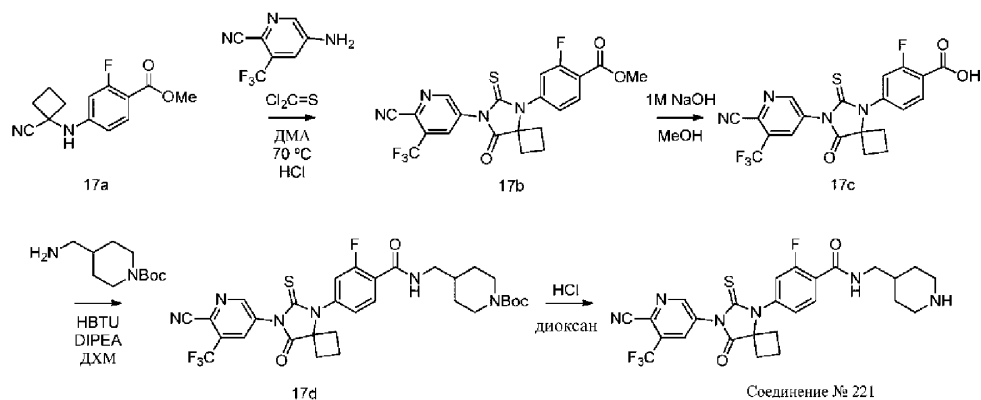
121		трет-бутил-4-[5-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,50 (с, 9H), 1,57-1,75 (м, 1H), 1,99-2,37 (м, 5H), 2,53-2,79 (м, 4H), 2,85-3,13 (м, 2H), 4,26-4,44 (м, 2H), 4,53-4,70 (м, 1H), 7,13 (дд, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ МС m/z 569,9 (M-55) +
115		5-[5-оксо-8-[2-(4-пиперидил)индазол-5-ил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,56-1,78 (м, 1H), 2,04-2,45 (м, 5H), 2,57-2,80 (м, 4H), 2,83-3,02 (м, 2H), 3,41 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 4,55-

		4,73 (м, 1H), 7,13 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₅H₂₂F₃N₇OS MC m/z 526,0 (M+H)⁺
119		5-[5-оксо-8-[1-(4-пиперидил)индазол-5-ил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,58-1,76 (м, 1H), 2,09-2,46 (м, 5H), 2,54-2,80 (м, 4H), 2,88-3,06 (м, 2H), 3,43 (д, J=12,9 Гц, 2H), 4,52-4,80 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 1H), 7,65-7,75 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₅H₂₂F₃N₇OS MC m/z 526,0 (M+H)⁺
131		5-[8-[1-(1-ацетил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-

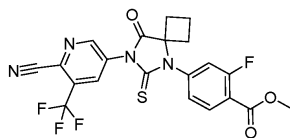
		карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,48-1,84 (м, 4H), 2,06-2,48 (м, 6H), 2,55-2,80 (м, 4H), 2,90 (т, J=12,6 Гц, 1H), 3,35 (т, J=12,6 Гц, 1H), 4,08 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,59-4,93 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,2 Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 568,2 (M+H) +
109		5-[8-[1-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,54-1,73 (м, 1H), 2,03-2,14 (м, 2H), 2,17-2,29 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,41-2,51 (м, 2H), 2,56-2,80 (м, 4H), 3,08 (д, J=11,6 Гц, 2H), 4,35-4,65 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,62-7,73 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,2 Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 540,0 (M+H) +
		1H), 9,13 (д, J=2,2 Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 540,0 (M+H) +

Пример 17.

4-[6-[6-Циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-(4-пиперидилметил)бензамид, соединение 221



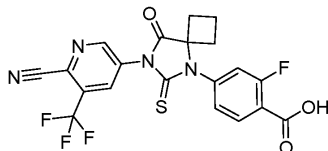
А. Метил-4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензоат, 17b



Метилловый эфир 4-(1-цианоциклобутиламино)-2-фторбензойной кислоты (2,0 г, 8,05 ммоль) и 5-амино-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (1,96 г, 10,5 ммоль) смешивали в ДМА (35 мл). Через шприц добавляли тиофосген (0,92 мл, 12,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (8,0 мл) и добавляли 1 М HCl (8,0 мл). Перемешивание поддерживали в течение 2 ч. Добавляли ЭА (100 мл), и раствор промывали 1 М раствором Na₂CO₃ (100 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 35%) с получением целевого продукта. Путем растирания в диэтиловом эфире (20 мл) получали метилловый эфир 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (1,49 г, 39%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,64-1,85 (м, 1H), 2,16-2,38 (м, 1H), 2,48-2,66 (м, 2H), 2,66-2,83 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 7,14-7,25 (м, 2H), 8,18 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₁H₁₄F₄N₄O₃S MC m/z 479 (M+H)⁺.

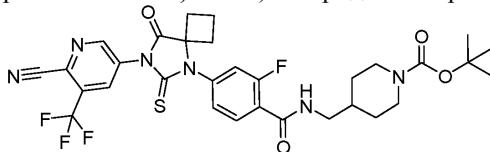
В. 4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фторбензойная кислота, 17c



Метилловый эфир 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фторбензойной кислоты (1,49 г, 3,11 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл). При комнатной температуре добавляли 1 М NaOH (15 мл, 15,0 ммоль). pH реакционной смеси доводили до 2-3 путем добавления 1 М HCl (приблизительно 48 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием и промывали водой (50 мл). 4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фторбензойную кислоту собирали в виде твердого вещества и высушивали в высоком вакууме (2,93 г, 94%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,48-1,74 (м, 1H), 1,85-2,11 (м, 1H), 2,38-2,58 (м, 2H), 2,59-2,74 (м, 2H), 7,41 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=10,9, 1,9 Гц, 1H), 8,10 (т, J=8,2 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 13,56 (уш. с, 1H). C₂₀H₁₂F₄N₄O₃S MC m/z 465 (M+H)⁺.

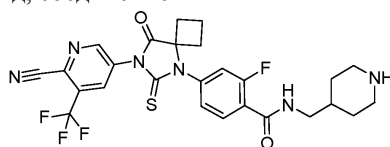
С. трет-Бутиловый эфир 4-(4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фторбензоиламино)метил)пиперидин-1-карбоновой кислоты, 17d



О-(Бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (HBTU) (0,306 г, 0,808 ммоль) добавляли при комнатной температуре к перемешанному раствору 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фторбензойной кислоты (0,25 г, 0,538 ммоль), трет-бутилового эфира 4-аминометилпиперидин-1-карбоновой кислоты (0,138 г, 0,646 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,275 мл, 1,615 ммоль) в ДХМ (12 мл). Реакцию продолжали в течение 1 ч и впоследствии концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в ЭА (40 мл) и промывали 1 М Na₂CO₃ (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 60%) с получением белого твердого вещества (0,251 г, 70%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,17-1,31 (м, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,65-1,91 (м, 5H), 2,18-2,40 (м, 1H), 2,46-2,64 (м, 2H), 2,64-2,78 (м, 4H), 3,35-3,54 (м, 2H), 6,79 (дт, J=11,9, 5,9 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=11,5, 1,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₃₁H₃₂F₄N₆O₄S MC m/z 561 (M+H-Boc)⁺.

D. 4-[6-[6-Циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-(4-пиперидилметил)бензамид, соединение 221

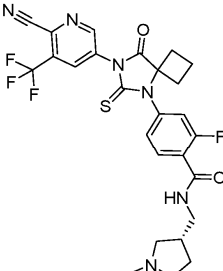


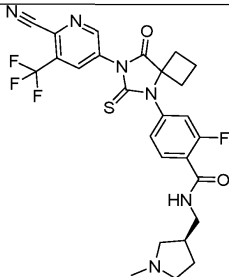
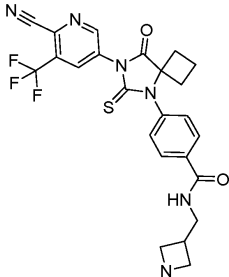
Полученное на предыдущей стадии промежуточное соединение (0,211 г, 0,291 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (1,45 мл, 5,81 ммоль) при перемешивании. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали до смолистого остатка. В результате препаративной ЖХ (градиент ACN в 25 mM водном растворе NH_4HCO_3 от 19 до 55%) после удаления растворителя получили чистый продукт в виде белого твердого вещества (0,112 г, 65%).

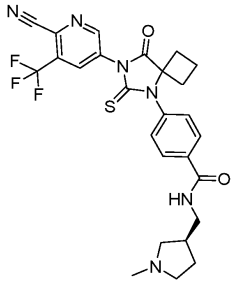
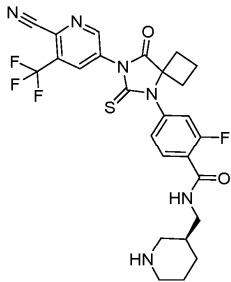
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,13-1,30 (м, 2H), 1,49-1,65 (м, 1H), 1,65-1,81 (м, 3H), 1,91-2,07 (м, 1H), 2,39-2,56 (м, 2H), 2,55-2,75 (м, 4H), 3,10 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 3,17 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 7,38 (дд, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=10,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,60 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

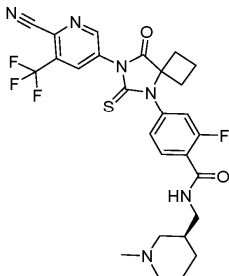
Следуя методике, описанной в примере 17 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

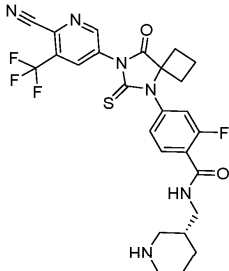
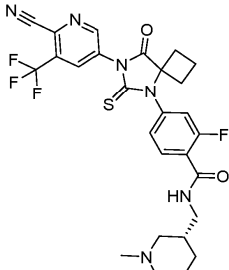
№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
201		4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]бензамид. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,31-1,51 (м, 2H), 1,57-1,69 (м, 1H), 1,72-1,82 (м, 3H), 1,89-2,03 (м, 3H), 2,19-2,37 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,47-2,65 (м, 2H), 2,66-2,81 (м, 2H), 2,83-2,97 (м, 2H), 3,43 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 6,63-6,88 (м, 1H), 7,17 (дд, $J=11,5$,

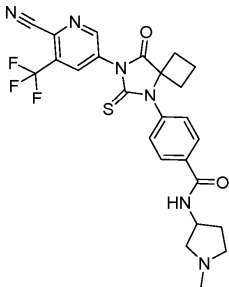
		2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{27}H_{26}F_4N_6O_2S$ MC m/z 575 (M+H)⁺
218		4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-[[(3R)-1-метилпи́рролидин-3-ил]метил]бензамид. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 1,46-1,72 (м, 2H), 1,90-2,09 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,40-2,81 (м, 9H), 3,20-3,32 (м, 2H), 7,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,66 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $C_{26}H_{24}F_4N_6O_2S$ MC m/z 561 (M+H)⁺
205		4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-[[(3S)-1-метилпи́рролидин-3-ил]метил]бензамид. 1H ЯМР (300 МГц,

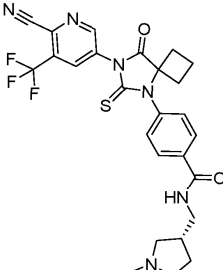
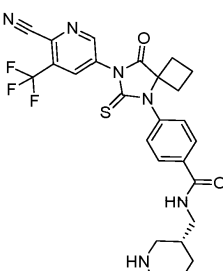
		хлороформ-d) δ 1,53-1,79 (м, 2H), 1,96-2,14 (м, 1H), 2,14-2,31 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,45-2,75 (м, 9H), 3,45 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,14 (дд, $J=11,0$, 1,9 Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,3$, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{26}H_{24}F_4N_6O_2S$ МС m/z 561 (M+H)⁺
216		4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]бензамид. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43-1,66 (м, 1H), 1,86-2,06 (м, 1H), 2,33-2,46 (м, 2H), 2,56-2,74 (м, 2H), 2,80 (дд, $J=11,4$, 5,0 Гц, 3H), 2,92-3,10 (м, 1H), 3,46-3,62 (м, 2H), 3,72-3,87 (м, 1H), 3,88-4,00 (м, 1H), 4,01-4,12 (м, 1H), 4,12-4,26 (м, 1H), 7,55 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,09 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,77 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,91 (дт, $J=19,8$, 5,6 Гц, 1H), 9,23 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 10,24 (уш. с,

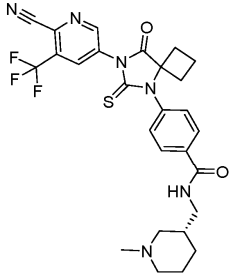
		1H) . C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ S. HCl MC m/z 529 (M+H) ⁺
206		4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-N-[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метил]бензамид. ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,40-1,64 (м, 2H), 1,80-2,07 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,28-2,47 (м, 6H), 2,59-2,75 (м, 3H), 3,26 (т, J=6,3 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,70 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,23 (д, J=2,1 Гц, 1H). C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₆ O ₂ S MC m/z 543 (M+H) ⁺
204		4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-[[(3S)-3-пиперидил]метил]бензамид. ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,33-1,52 (м, 1H), 1,52-1,72 (м, 2H), 1,72-1,86 (м, 2H), 1,92-2,11 (м, 1H), 2,30-2,45 (м, 1H), 2,45-2,58 (м, 2H), 2,58-

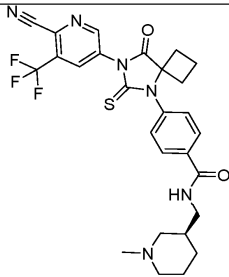
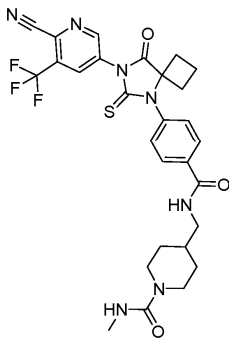
		2,74 (м, 4H), 2,98 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,07 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,18 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,4 (уш. с, 1H), 7,38 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,61 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $C_{26}H_{24}F_4N_6O_2S$ MC m/z 561 $(M+H)^+$
203		4-[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]метил]бензамид. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,78-1,05 (м, 1H), 1,34-1,52 (м, 1H), 1,54-1,74 (м, 4H), 1,74-1,92 (м, 2H), 1,92-2,08 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,39-2,58 (м, 2H), 2,58-2,81 (м, 4H), 3,08-3,26 (м, 2H), 7,37 (дд, $J=8,2$, 1,9 Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=10,4$, 1,9 Гц, 1H), 7,80 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,58 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H).

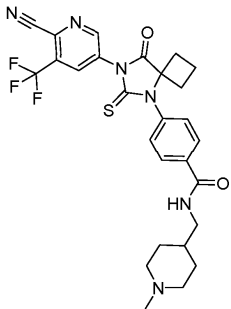
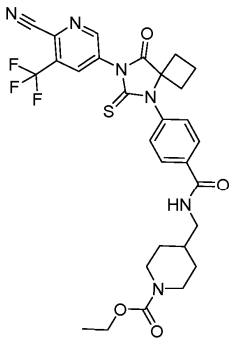
		$C_{27}H_{26}F_4N_6O_2S$ MC m/z 575 (M+H) ⁺
202		4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-[[3R)-3-пиперидил]метил]бензамид. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,34-1,52 (м, 1H), 1,60 (д, J=19,2 Гц, 2H), 1,72-1,84 (м, 2H), 1,93-2,06 (м, 1H), 2,30-2,42 (м, 1H), 2,43-2,58 (м, 4H), 2,58-2,75 (м, 2H), 2,98 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,07 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,16 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,4 (уш. с, 1H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=10,3 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,62 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 9,21 (с, 1H). $C_{26}H_{24}F_4N_6O_2S$ MC m/z 560 (M+H)⁺
200		4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-фтор-N-[[3S)-1-метил-3-пиперидил]метил]бензамид. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 0,99-1,19

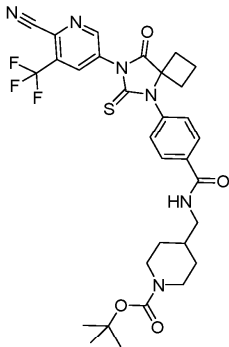
		(м, 1H), 1,54-2,11 (м, 6H), 2,18-2,37 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,48-2,65 (м, 2H), 2,66-2,80 (м, 3H), 2,80-2,92 (м, 1H), 3,41-3,53 (м, 2H), 6,91 (уш. с, 1H), 7,17 (д, $J=11,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{27}H_{26}F_4N_6O_2S$ MC m/z 575 (M+H)⁺
192		4-[6-[(6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамид. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44-1,66 (м, 1H), 1,71-1,88 (м, 1H), 1,92-2,08 (м, 1H), 2,10-2,25 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,58-2,74 (м, 4H), 2,74-2,84 (м, 1H), 3,31-3,44 (м, 1H), 4,33-4,54 (м, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,06 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,67 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,23 (с, 1H). $C_{25}H_{23}F_3N_6O_2S$ MC m/z 529 (M+H)⁺

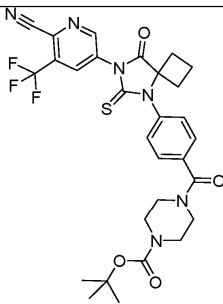
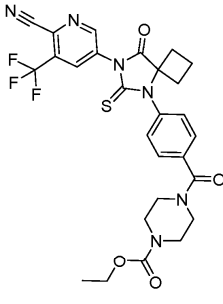
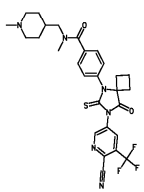
187		4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]-N-[[(3<i>S</i>)-1-метилпирролидин-3-ил]метил]бензамид. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,41-1,64 (м, 2H), 1,82-2,07 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,28-2,48 (м, 6H), 2,59-2,75 (м, 3H), 3,26 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,04 (д, $J=8,1$ Гц, 3H), 8,70 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 543 (M+H)$^+$
186		4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]-N-[[(3<i>R</i>)-3-пиперидил]метил]бензамид. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,14-1,31 (м, 1H), 1,46-1,66 (м, 2H), 1,66-1,87 (м, 2H), 1,86-2,06 (м, 3H), 2,38-2,57 (м, 3H), 2,58-2,76 (м, 4H), 3,08 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J=11,8$ Гц, 2H), 3,21 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,4

		(уш. с, 1H), 7,53 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,08 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,72-8,87 (м, 2H), 9,23 (с, 1H). $C_{26}H_{25}F_3N_6O_2S$ MC m/z 543 $(M+H)^+$
185		4-[6-[(6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-N-[(3S)-1-метил-3-пиперидил]метил]бензамид. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,83-1,04 (м, 1H), 1,39-1,74 (м, 5H), 1,75-1,91 (м, 2H), 1,91-2,06 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,34-2,56 (м, 2H), 2,56-2,78 (м, 4H), 3,06-3,27 (м, 2H), 7,52 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,05 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,64 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2S$ MC m/z 557 $(M+H)^+$
184		4-[6-[(6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]метил]бензамид. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,79-1,05 (м, 1H), 1,35-

		1,75 (м, 5H), 1,75-1,91 (м, 2H), 1,91-2,04 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,38-2,48 (м, 2H), 2,56-2,80 (м, 4H), 3,09-3,26 (м, 2H), 7,52 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,05 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,64 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2S$ MC m/z 557 $(M+H)^+$
73		4-[[[4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]бензоил]амино]метил]-N-метилпиперидин-1-карбоксамид. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,12-1,33 (м, 2H), 1,64-1,93 (м, 4H), 2,13-2,37 (м, 1H), 2,47-2,62 (м, 2H), 2,63-2,81 (м, 4H), 2,72 (с, 3H), 3,25-3,42 (м, 2H), 3,78-4,00 (м, 2H), 6,65 (уш. с, 1H), 7,41 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,98 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{28}H_{28}F_3N_7O_3S$ MC m/z 600 $(M+H)^+$

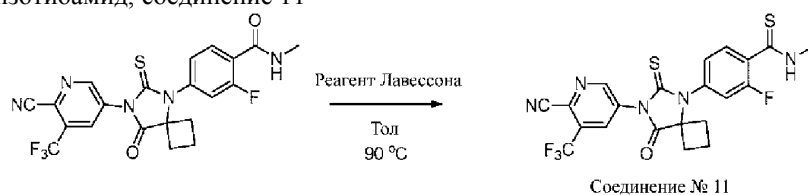
72		4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]бензамид. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,53-1,73 (м, 3H), 1,79-1,94 (м, 3H), 2,15-2,31 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,47-2,63 (м, 2H), 2,63-2,78 (м, 2H), 2,98-3,13 (м, 2H), 3,41 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,99 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,07 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 557 $(\text{M}+\text{H})^+$
49		этил-4-[[[4-[[6-[[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]бензоил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 1,12-1,33 (м, 5H), 1,64-1,93 (м, 4H), 2,13-2,37 (м, 1H), 2,47-2,62 (м, 2H), 2,63-2,81 (м, 4H), 3,34-3,46 (м, 2H), 4,02-4,30 (м,

		4H), 6,34 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,98 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$ MC m/z 615 $(M+H)^+$
46		трет-бутил-4-[[[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]бензоил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,12-1,33 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,64-1,93 (м, 4H), 2,13-2,37 (м, 1H), 2,47-2,62 (м, 2H), 2,63-2,81 (м, 4H), 3,34-3,46 (м, 2H), 4,02-4,30 (м, 2H), 6,34 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,98 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$ MC m/z 643 $(M+H)^+$
32		трет-бутил-4-[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-8-ил]бензоил]пиперазин-1-карбоксилат.

		^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,45 (с, 9H), 1,52-1,72 (м, 1H), 1,93-2,25 (м, 1H), 2,30-2,53 (м, 2H), 2,62-2,80 (м, 2H), 3,39-3,77 (м, 8H), 7,54 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,81 (с, 1H), 9,27 (с, 1H). $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ MC m/z 615 (M+H) ⁺
31		Этил-4-[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]бензоил]пиперазин-1-карбоксилат. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,20 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,48-1,71 (м, 1H), 1,90-2,06 (м, 1H), 2,38-2,50 (м, 2H), 2,59-2,78 (м, 2H), 3,38-3,70 (м, 8H), 4,07 (к, $J=7,1$ Гц, 3H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,77 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ MC m/z 587 (M+H) ⁺
209		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч/млн ч/млн 1,67-1,94 (м, 6 H) 2,07-2,24 (м, 3 H) 2,34 (уш. с, 2 H) 2,43-2,56 (м, 2 H) 2,61 (д, $J=9,04$ Гц, 2 H) 2,75 (д, $J=13,89$ Гц, 1 H) 3,01 (уш. с, 3 H) 3,19 (уш. с, 2 H) 3,44 (д, $J=6,17$ Гц, 2 H) 7,30 (д, $J=7,28$ Гц, 2 H) 7,47-7,62 (м, 2 H) 8,31 (с, 1 H) 9,05 (с, 1 H). $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ HCl MC m/z 571,2 (M+H) ⁺

Пример 18.

4-(7-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензотиоамид, соединение 11



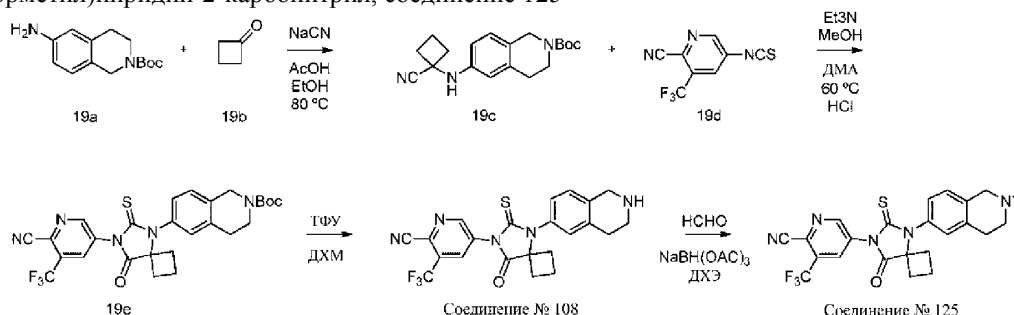
Смесь 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-

ил)-2-фтор-N-метилбензамида (0,4 г, 0,83 ммоль) и реагента Лавессона (0,34 г, 0,83 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 3%) с получением 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензотиамида в виде желтого твердого вещества (0,094 г, 23%).

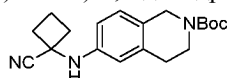
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,59-1,62 (м, 1H), 1,95-2,01 (м, 1H), 2,48-2,5 (м, 2H), 2,64-2,67 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,46 (д, 1H, J=1,6 Гц), 7,48 (д, 1H, J=1,6 Гц), 7,55 (д, 1H, J=1,6 Гц), 8,13-8,15 (м, 1H), 8,75 (д, 1H, J=1,6 Гц), 9,22 (д, 1H, J=1,6 Гц). C₂₁H₁₅F₄N₅O₂S MC m/z 478,2 (M+H)⁺.

Пример 19.

5-[8-(2-Метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 125

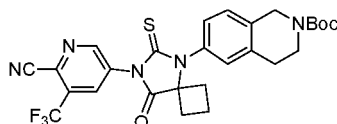


А. трет-Бутил-6-((1-цианоциклобутил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат, 19с



трет-Бутил-6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (2,5 г, 10,1 ммоль) и циклобутанон (1,51 мл, 20,1 ммоль) смешивали в смеси уксусной кислоты (8 мл) и этанола (8 мл). Добавляли цианид натрия (1,97 г, 40,3 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Впоследствии смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-6-((1-цианоциклобутил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата в виде аморфного твердого вещества (2,66 г, 81%). C₁₉H₂₅N₃O₂ MC m/z 328,2 (M+H)⁺.

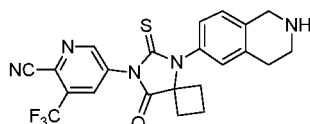
В. трет-Бутил-6-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат, 19е



трет-Бутил-6-((1-цианоциклобутил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (1 г, 3,054 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (0,84 г, 3,66 ммоль) нагревали при 60°C в ДМА (12 мл) в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (88 мл) и 1 М HCl (88 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли ЭА (100 мл), и раствор промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%). Фракции с продуктом отбирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-6-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества (0,92 г, 54%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,51 (с, 9H), 1,63-1,78 (м, 1H), 2,25 (д, J=9,9 Гц, 1H), 2,48-2,78 (м, 4H), 2,93 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,72 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 7,04-7,17 (м, 2H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₇H₂₆F₃N₅O₃S MC m/z 501,9 (M-55)⁺.

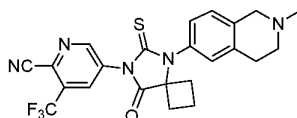
С. 5-(8-Оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил, соединение 108



К раствору трет-бутил-6-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (0,77 г, 1,38 ммоль) в ДХМ (8,5 мл) добавляли ТФУ (5,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3 раза) и соевым раствором (1 раз). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 35%) с получением 5-[5-оксо-8-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества (0,36 г, 57%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,60-1,78 (м, 1H), 2,11-2,35 (м, 1H), 2,43-2,75 (м, 4H), 2,96 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,26 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 7,02-7,13 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ MC m/z 458,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

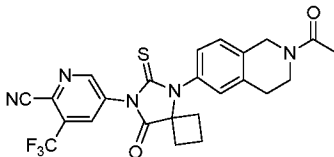
D. 5-(5-(2-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 125



Формальдегид (37 мас.% в воде, 0,06 мл, 0,81 ммоль) добавляли к раствору 5-[5-оксо-8-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,124 г, 0,27 ммоль) в ДХЭ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,172 г, 0,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и разбавляли EtOAc (125 мл). Раствор последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) при удалении растворителя получили 5-[8-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил в виде бледно-желтого твердого вещества (0,082 г, 83%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,62-1,79 (м, 3H), 2,05-2,34 (м, 1H), 2,42-2,71 (м, 6H), 2,77 (с, 2H), 3,03 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 7,07 (с, 2H), 7,24 (с, 1H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ MC m/z 472,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

E. 5-(5-(2-Ацетил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 120



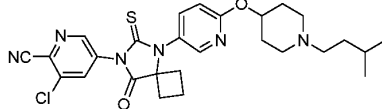
5-[5-Оксо-8-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (0,121 г, 0,26 ммоль) объединяли с уксусным ангидридом (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли ДХМ. Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3 раза) и соевым раствором (1 раз). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 5 до 40%) с получением содержащего примеси целевого продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,072 г, 55%).

Сырье очищали с использованием полупрепаративной системы GILSON под управлением программного обеспечения Trilution, оборудованной колонкой Phenomenex Gemini C18 100A (длина 100 мм x внутренний диаметр 30 мм; частицы 5 мкм) при температуре 25°C со скоростью потока 40 мл/мин. Градиентную элюцию проводили от 70% 0,1%-ного водного раствора HCOOH (pH 3)/30% ацетонитрила до 73% 0,1%-ного водного раствора HCOOH (pH 3)/27% ацетонитрила за 20 мин. Введенный объем составлял 8000 мкл. Частота сбора данных была установлена на 254 нм для детектора UV-Dual.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,36-1,71 (м, 4H), 2,07-2,26 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 3H), 2,79-3,01 (м, 2H), 3,65-3,87 (м, 2H), 4,57-4,84 (м, 2H), 7,00-7,13 (м, 2H), 7,24-7,35 (м, 1H), 8,29 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,03 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 500 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 20.

3-Хлор-5-[8-[6-[(1-изопентил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил, соединение 149



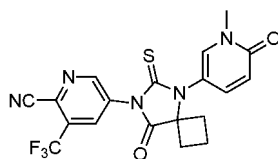
К раствору 3-хлор-5-(8-оксо-5-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)пиколинонитрила (0,15 г, 0,32 ммоль) в ДХЭ (4,8 мл) добавляли 3-метилбутиральдегид (0,103 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,203 г, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали последовательно водой, соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта.

Хроматографию проводили на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%). Чистые фракции концентрировали с получением остатка, который дополнительно очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 3-хлор-5-(5-(6-((1-изопентилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)пиколинонитрила в виде твердого вещества (0,014 г, 8%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 0,91 (д, $J=6,5$ Гц, 6H), 1,37-1,52 (м, 2H), 1,54-1,78 (м, 1H), 1,84-1,99 (м, 2H), 2,05-2,31 (м, 4H), 2,34-2,58 (м, 6H), 2,63-2,74 (м, 2H), 2,78-2,94 (м, 2H), 5,01-5,25 (м, 1H), 6,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,7$, 2,8 Гц, 1H), 8,08 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=2,1$ Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 539,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 21.

5-(5-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 133



5-(5-(6-Гидроксипиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,84 г, 2 ммоль), метанол (0,089 мл, 2,2 ммоль) и трифенилфосфин (1,154 г, 4,4 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (2 мл) и безводном ТГФ (14 мл) в атмосфере азота и нагревали при 50°C. Добавляли по каплям раствор диизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 0,788 мл, 4 ммоль) в ТГФ (6 мл). После завершения добавления реакцию продолжали в течение 3 ч при той же температуре. Смесь оставляли для охлаждения и впоследствии разбавляли EtOAc . Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток хроматографировали на силикагеле (градиент EtOAc в гептане от 5 до 30%). Чистые фракции концентрировали с получением остатка, который дополнительно очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-(5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде твердого вещества (0,23 г, 27%).

Сырье очищали с использованием полупрепаративной системы GILSON под управлением программного обеспечения Trilution, оборудованной колонкой Phenomenex Gemini C18 100A (длина 100 мм x внутренний диаметр 30 мм; частицы 5 мкм) при температуре 25°C со скоростью потока 40 мл/мин. Градиентное элюирование проводили из 59% 0,1%-ного водного раствора HCOOH (pH 3)/41% ацетонитрила до 17% 0,1%-ного водного раствора HCOOH (pH 3)/83% ацетонитрила за 20 мин. Объем загрузки составлял 8000 мкл. Частота сбора данных была установлена на 254 нм для детектора UV-Dual.

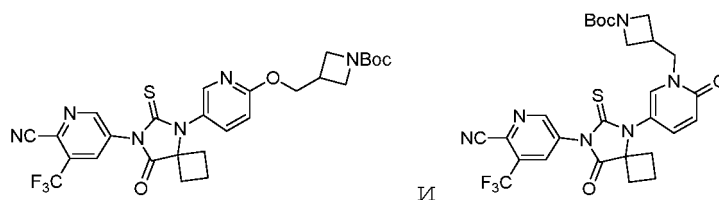
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,75-1,98 (м, 1H), 2,20-2,42 (м, 1H), 2,44-2,63 (м, 2H), 2,63-2,77 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 6,72 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,19-7,28 (м, 1H), 7,40 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 433,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 22.

трет-Бутил-3-{5-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]пиридин-2-оксиметил}азетидин-1-карбоксилат и

трет-бутил-3-[[5-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-оксо-1-пиридил]метил]азетидин-1-карбоксилат

в виде смеси, соединение 130



Смесь 5-[5-(6-гидрокси-3-пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-7-ил]-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрила и 1-Вос-3-гидроксиметилазетидина в свежеприготовленном 0,36 М растворе 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в гептане в атмосфере азота нагревали до 110°C в течение 16 ч. Неочищенное вещество выливали в смесь вода/NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент этилацетат-гептан от 5 до 30%). Было выделено два продукта. Чистые фракции объединяли и концентрировали досуха в высоком вакууме с получением в виде смеси соединения 130.

трет-Бутил-3-{5-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]пиридин-2-оксиметил}азетидин-1-карбоксилат (405 мг, 34%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,44 (с, 9H), 1,65-1,83 (м, 1H), 2,15-2,35 (м, 1H), 2,44-2,61 (м, 2H), 2,63-2,78 (м, 2H), 2,92-3,12 (м, 1H), 3,73-3,89 (м, 2H), 4,02-4,16 (м, 2H), 4,51 (д, J=6,7 Гц, 2H), 6,95 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,2 Гц, 1H). C₂₇H₂₇F₃N₆O₄S MC m/z 588,9 (M+H)⁺.

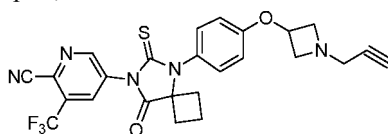
трет-Бутил-3-[[5-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]-2-оксо-1-пиридил]метил]азетидин-1-карбоксилат (215 мг, 18%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,35 (с, 9H), 1,67-1,85 (м, 1H), 2,12-2,34 (м, 1H), 2,35-2,53 (м, 2H), 2,56-2,77 (м, 2H), 2,95-3,15 (м, 1H), 3,56-3,71 (м, 2H), 3,94-4,01 (м, 2H), 4,09-4,19 (м, 2H), 6,64 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,10-7,29 (м, 1H), 7,38 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,98 (д, J=2,2 Гц, 1H).

C₂₇H₂₇F₃N₆O₄S MC m/z 588,8 (M+H)⁺.

Пример 23.

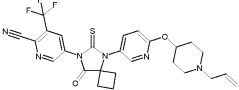
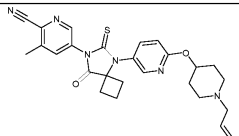
5-(8-Оксо-5-(4-((1-(проп-2-ин-1-ил)азетидин-3-ил)окси) фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил, соединение 117



К раствору 5-(5-(4-(азетидин-3-илокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,11 г, 0,232 ммоль) и DIPEA (0,0121 мл, 0,696 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли пропаргилбромид (0,024 мл, 0,186 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 ч добавляли диметиламин (0,024 мл, 0,232 ммоль), и раствор перемешивали еще 30 мин. Смесь выливали на смесь льда и насыщенного водного раствора NaHCO₃ и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 5-(8-оксо-5-(4-((1-(проп-2-ин-1-ил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,004 г, 3%).

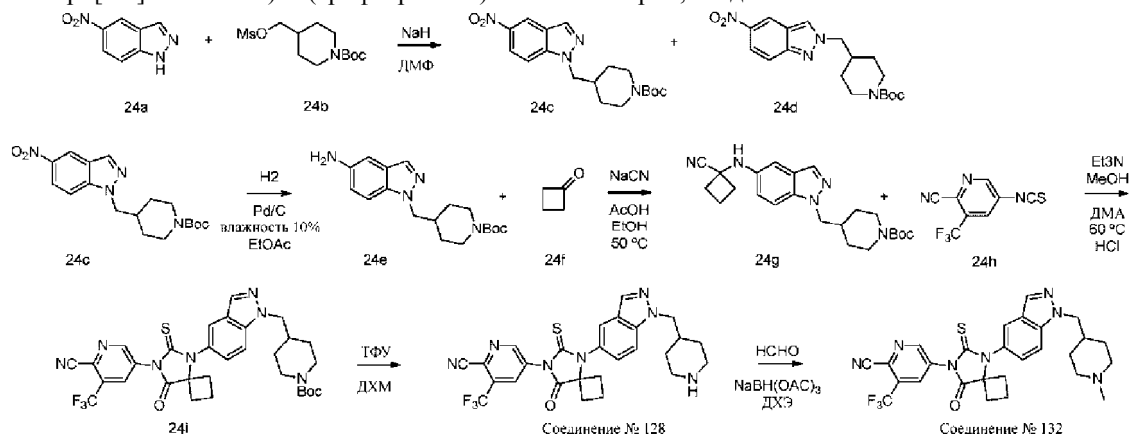
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,59-1,82 (м, 1H), 2,20-2,29 (м, 1H), 2,30-2,35 (м, 1H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,61-2,75 (м, 2H), 3,40 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,43-3,50 (м, 2H), 3,75-3,93 (м, 2H), 4,70-4,95 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,3 Гц, 1H). C₂₅H₂₀F₃N₅O₂S MC m/z 512,0 (M+H)⁺.

Следуя методике, описанной в примере 23 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

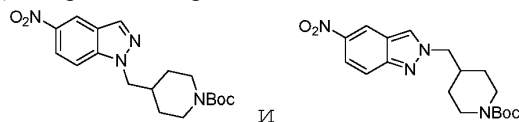
№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
88		5-[8-[6-[(1-аллил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,65-1,79 (м, 1 Н) 1,87-1,97 (м, 2 Н) 2,14 (уш. с, 2 Н) 2,20-2,32 (м, 1 Н) 2,35-2,59 (м, 4 Н) 2,69 (т, $J=9,41$ Гц, 2 Н) 2,83 (уш. с, 2 Н) 3,09 (д, $J=6,36$ Гц, 2 Н) 5,10-5,28 (м, 3 Н) 5,92 (ддт, $J=16,96, 10,18, 6,60, 6,60$ Гц, 1 Н) 6,90 (д, $J=8,80$ Гц, 1 Н) 7,49 (дд, $J=8,80, 2,69$ Гц, 1 Н) 8,08 (д, $J=2,45$ Гц, 1 Н) 8,35 (д, $J=1,96$ Гц, 1 Н) 9,09 (д, $J=1,96$ Гц, 1 Н). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 543,1 $(\text{M}+\text{H})^+$
99		5-[8-[6-[(1-аллил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,48-1,60 (м, 1 Н) 1,68 (к, $J=9,13$ Гц, 2 Н) 1,86-2,04 (м, 3 Н) 2,18 (т, $J=9,54$ Гц, 2 Н) 2,34-2,44 (м, 2 Н) 2,53-2,62 (м, 5 Н) 2,67-2,77 (м, 2 Н) 2,94 (д, $J=6,36$ Гц, 2 Н) 5,03 (дт, $J=8,50, 4,43$ Гц, 1 Н) 5,07-5,19 (м, 2 Н) 5,81 (ддт, $J=17,00, 10,39, 6,36, 6,36$ Гц, 1 Н) 6,97 (д, $J=8,80$ Гц, 1 Н) 7,73 (дд, $J=8,80, 2,45$ Гц, 1 Н) 8,10 (д, $J=1,47$ Гц, 1 Н) 8,18 (д, $J=2,45$ Гц, 1 Н) 8,68 (д, $J=1,71$ Гц, 1 Н). $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ МС m/z 489,2 $(\text{M}+\text{H})^+$

Пример 24.

5-(5-(1-((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)-1Н-индазол-5-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 132



А. трет-Бутил 4-((5-нитро-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-((5-нитро-2Н-индазол-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат, 24с и 24д



Раствор 5-нитро-1Н-индазола (1,19 г, 7,3 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляли к суспензии гидрида натрия (0,321 г, 13,37 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при КТ в течение 30 мин и при 100°C в течение 15 мин добавляли раствор трет-бутил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,14 г, 7,3 ммоль) (J. Med. Chem. 2012, 55, 2416-2426) в ДМФ (13 мл) по каплям двумя порциями при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, оставляли для охлаждения до КТ, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток хроматографировали на силикагеле (градиент EtOAc в гептане от 30 до 100%) с получением при удалении растворителя трет-бутил-4-((5-нитро-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,855 г, 33%) и трет-бутил-4-((5-нитро-2Н-индазол-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,495 г, 19%) в виде смешанной фракции (1,09 г).

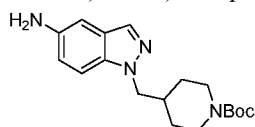
трет-Бутил-4-((5-нитро-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,00-1,25 (м, 2Н), 1,29-1,43 (м, 11Н), 1,96-2,17 (м, 1Н), 2,54-2,71 (м, 2Н), 3,74-4,07 (м, 2Н), 4,39 (д, $J=7,0$ Гц, 2Н), 7,93 (д, $J=9,3$ Гц, 1Н), 8,20 (дд, $J=9,3, 2,1$ Гц, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,80 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н). $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ МС m/z 305,1 ($\text{M}-55$) $^+$.

трет-Бутил-4-((5-нитро-2Н-индазол-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

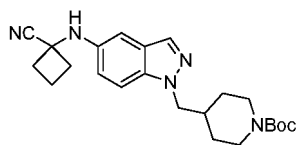
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,03-1,26 (м, 2Н), 1,31-1,54 (м, 11Н), 2,18 (тд, $J=7,4, 3,7$ Гц, 1Н), 2,67 (с, 2Н), 3,91 (д, $J=13,1$ Гц, 2Н), 4,42 (д, $J=7,2$ Гц, 2Н), 7,77 (д, $J=9,5$ Гц, 1Н), 8,00 (дд, $J=9,4, 2,2$ Гц, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н). $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ МС m/z 305,1 ($\text{M}-55$) $^+$.

В. трет-Бутил-4-((5-амино-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат, 24е



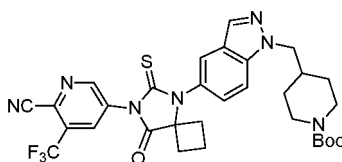
Раствор трет-бутил-4-((5-нитро-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,622 г, 1,72 ммоль) в EtOAc (7 мл) продували, используя азот и вакуум. Добавляли палладий на древесном угле (10% влажности), смесь гидрировали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-4-((5-амино-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, используемого непосредственно на следующей стадии. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ МС m/z 331,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

С. трет-Бутил-4-((5-((1-цианоциклобутил)амино)-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат, 24g



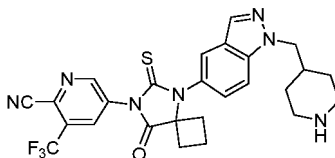
трет-Бутил-4-((5-амино-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,54 г, 1,63 ммоль) и цикlobутанон (0,244 мл, 3,268 ммоль) смешивали в смеси уксусной кислоты (1,3 мл) и этанола (1,3 мл). Добавляли цианид натрия (0,32 г, 6,53 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Впоследствии смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-4-((5-((1-цианоциклобутил)амино)-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде аморфного твердого вещества (0,4 г, 60%). $C_{23}H_{31}N_5O_2$ MC m/z 354,2 (M-55)⁺.

Д. трет-Бутил-4-(5-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, 24i



трет-Бутил-4-((5-((1-цианоциклобутил)амино)-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,4 г, 0,977 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (0,224 г, 0,977 ммоль) нагревали при 60°C в ДМА (3,9 мл) в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (1,95 мл) и 1 М HCl (1,95 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли ЭА (20 мл) и раствор промывали водой, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 5 до 40%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-4-((5-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде пены (0,501 г, 80%). $C_{31}H_{32}F_3N_7O_3S$ MC m/z 540,2 (M-Boc)⁺.

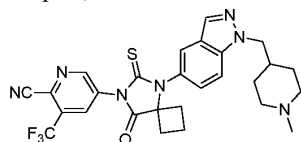
Е. 5-(8-Оксо-5-(1-(пиперидин-4-илметил)-1Н-индазол-5-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 128



К раствору трет-бутил-4-((5-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октана-5-ил)-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,501 г, 0,783 ммоль) в ДХМ (4,7 мл) добавляли ТФУ (3,13 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и разбавляли ДХМ. Раствор промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) с получением 5-(8-оксо-5-(1-(пиперидин-4-илметил)-1Н-индазол-5-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде твердого вещества (0,19 г, 44%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,59-1,97 (м, 5H), 2,14-2,34 (м, 1H), 2,34-2,52 (м, 1H), 2,55-2,78 (м, 4H), 2,85-3,07 (м, 2H), 3,38-3,62 (м, 2H), 4,39 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,12 (д, J=2,2 Гц, 1H). $C_{26}H_{24}F_3N_7OS$ MC m/z 540,0 (M+H)⁺.

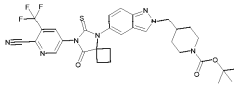
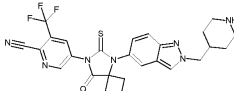
Ф. 5-(5-(1-((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)-1Н-индазол-5-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 132

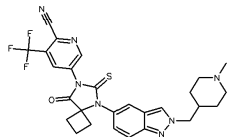


Формальдегид (37 мас.% воды, 0,095 мл, 1,28 ммоль) добавляли к раствору 5-(8-оксо-5-(1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индазол-5-ил)-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,231 г, 0,428 ммоль) в ДХЭ (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,272 г, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Раствор экстрагировали EtOAc , и органический слой промывали последовательно водой, соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 5-(5-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде твердого вещества (0,163 г, 67%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,47-1,62 (м, 2H), 1,69 (д, $J=11,5$ Гц, 3H), 1,94-2,17 (м, 2H), 2,18-2,28 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,52-2,80 (м, 4H), 2,93 (д, $J=11,5$ Гц, 2H), 4,32 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,22-7,30 (м, 1H), 7,58 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_7\text{OS}$ МС m/z 554,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

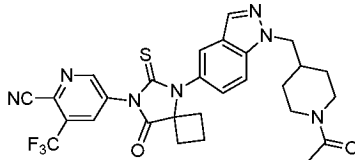
Следуя методике, описанной в примере 24 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
122		трет-Бутил-4-[[5-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-8-ил]индазол-2-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,15-1,37 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,56-1,75 (м, 3H), 2,14-2,41 (м, 2H), 2,54-2,84 (м, 6H), 4,14 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 4,34 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,13 (дд, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,40 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ МС m/z 540,0 ($\text{M}-100+\text{H}$) $^+$
126		5-[5-оксо-8-[2-(4-пиперидилметил)индазол-5-ил]-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил.

		¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,60-1,72 (м, 1H), 1,73-1,90 (м, 4H), 2,14-2,34 (м, 1H), 2,38-2,52 (м, 0H), 2,57-2,74 (м, 4H), 2,76-2,98 (м, 2H), 3,46 (д, J=12,7 Гц, 2H), 4,38 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,13 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,61-7,68 (м, 1H), 7,85 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,12 (д, J=2,2 Гц, 1H). C ₂₆ H ₂₄ F ₃ N ₇ OS MC m/z 539,9 (M+H) ⁺
129		5-[8-[2-[(1-метил-4-пиперидил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,34-1,57 (м, 2H), 1,59-1,69 (м, 3H), 1,91-2,06 (м, 3H), 2,17-2,26 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,54-2,74 (м, 4H), 2,90 (д, J=11,2 Гц, 2H), 4,34 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,12 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,2 Гц, 1H). C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₇ OS MC m/z 554,0 (M+H) ⁺

Пример 25.

5-[8-[1-[(1-Ацетил-4-пиперидил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 124



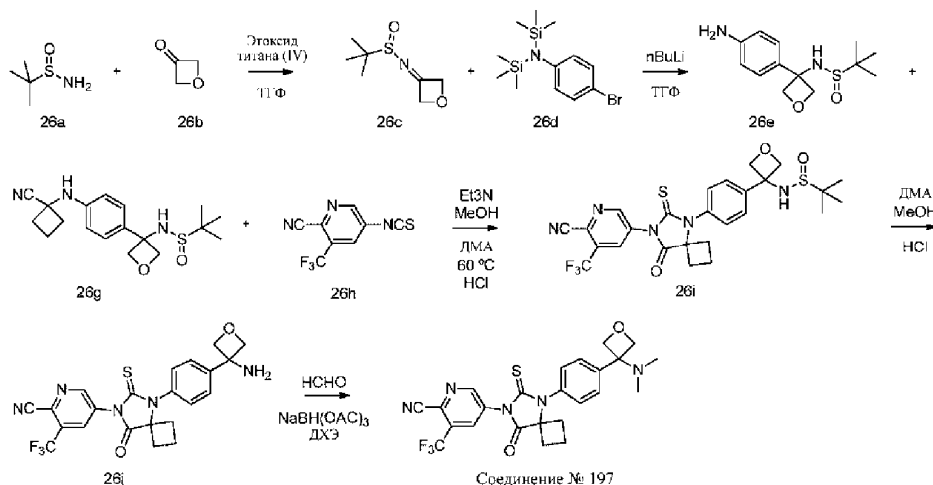
К смеси 5-(8-оксо-5-(1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индазол-5-ил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,134 г, 0,248 ммоль), Et₃N (0,052 мл, 0,372 ммоль) и ДМАП (3 мг) в ДХМ (0,62 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,028 мл, 0,298 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли ДХМ. Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) с получением 5-(5-(1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила в виде твердого вещества (0,087 г, 60%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,32 (ддд, J=17,7, 12,6, 4,6 Гц, 2H), 1,63-1,85 (м, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,21-2,41 (м, 2H), 2,46-2,81 (м, 5H), 2,97-3,14 (м, 1H), 3,86 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,34 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,67 (д, J=13,4 Гц, 1H), 7,21-7,34 (м, 1H), 7,59 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,2

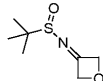
Гц, 1H), 9,14 (д, J=2,2 Гц, 1H). $C_{28}H_{26}F_3N_7O_2S$ MC m/z 581,9 (M+H)⁺.

Пример 26.

5-(5-(4-(3-(Диметиламино)оксетан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил, соединение 197



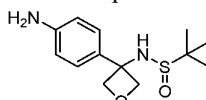
А. 2-Метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфинамид, 26е



К раствору 2-метилпропан-2-сульфинамида (2,424 г, 20 ммоль) и оксетан-3-она (1,41 мл, 24 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли по каплям в течение 15 мин этилат титана (IV) (8,38 мл, 40 ммоль) в атмосфере азота при КТ, и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до КТ. Смесь гасили охлажденным насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и разбавляли EtOAc. Суспензию фильтровали через диатомовую землю, и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 10 до 100%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением 2-метил-N-(оксетан-3-илиден)пропана-2-сульфинамида (1 г, 29%).

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,28 (с, 9H), 5,37-5,58 (м, 2H), 5,61-5,87 (м, 2H). $C_7H_{13}NO_2S$ MC m/z 176,1 (M+H)⁺.

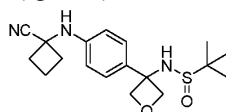
В. N-(3-(4-Аминофенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, 26е



N-Бутиллитий (1,65 М в гексанах, 3,29 мл, 5,27 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-N,N-бис-(триметилсилил)анилина (1,488 мл, 5,27 ммоль) в ТГФ (18 мл) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания при -78°C в течение 1 ч в течение 15 мин при -78°C в атмосфере азота добавляли раствор 2-метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфинамида (0,77 г, 4,39 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч смеси позволяли прогреться до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь выливали в охлажденный насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой подкисляли уксусной кислотой и щавелевой кислотой, впоследствии смесь подщелачивали $NaHCO_3$ и Na_2CO_3 . Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в высоком вакууме с получением N-(3-(4-аминофенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,76 г, 64%), непосредственно используемого на следующей стадии.

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,20 (с, 9H), 4,95-5,05 (м, 4H), 5,11-5,19 (м, 1H), 6,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,5 Гц, 2H). $C_{13}H_{20}N_2O_2S$ MC m/z 269,2 (M+H)⁺.

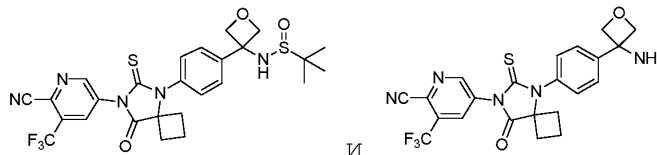
С. N-(3-(4-((1-Цианоциклобутил)амино)фенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, 26г



N-(3-(4-Аминофенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,76 г, 2,83 ммоль) и циклобутанон (0,423 мл, 5,664 ммоль) смешивали в смеси уксусной кислоты (2,3 мл) и этанола (2,3 мл). Добавляли цианид натрия (0,555 г, 11,328 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Впоследствии смесь выливали в воду и экстраги-

ровали ДХМ. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением N-(3-(4-(1-цианоциклобутил)амино)фенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде твердого вещества (0,785 г, 80%). $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 348,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

D. N-(3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и 5-(5-(4-(3-аминооксан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил, 26i и 26j

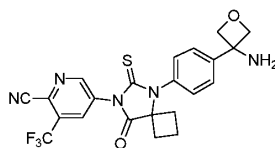


N-(3-(4-((1-Цианоциклобутил)амино)фенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,353 г, 1,016 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (0,379 г, 1,125 ммоль) нагревали при 60°C в ДМА (4,1 мл) в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (5,12 мл) и 1 М HCl (2,03 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли ЭА и раствор промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 100%). Фракции с продуктами собирали и концентрировали под пониженным давлением. Сырье очищали с использованием полупрепаративной системы GILSON под управлением программного обеспечения Trilution, оборудованной колонкой Phenomenex Gemini C18 100A (длина 100 мм $\times$ внутренний диаметр 30 мм; частицы 5 мкм) при температуре 25°C со скоростью потока 40 мл/мин. Элюирование проводили градиентом от 70% 65 mM водного раствора ацетата аммония (pH 7)/30% ацетонитрила до 73% 65 mM водного раствора ацетата аммония (pH 7)/27% ацетонитрила за 20 мин. Чистые фракции объединяли, нейтрализовали раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением чистого N-(3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,192 г, 33%) и чистого 5-(5-(4-(3-аминооксан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,041 г, 9%).

5-(5-(4-(3-Аминооксетан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро-3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил, 26j.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,63-1,80 (м, 1H), 2,15-2,37 (м, 1H), 2,51-2,84 (м, 4H), 4,80 (д, J=6,5 Гц, 2H), 5,02 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,3 Гц, 1H). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 473,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

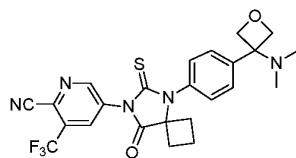
Выделение дополнительного количества 5-(5-(4-(3-аминооксетан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила, 26j.



K раствору N-(3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,168 г, 0,157 ммоль) в смеси ДМА (3,5 мл) и MeOH (3,5 мл) добавляли 2,0 М водный раствор HCl (0,7 мл, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ; добавляли дополнительное количество 2,0 М водного раствора HCl (0,2 мл, 0,4 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 дня смесь выливали на лед и разбавляли EtOAc . Органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением 5-(5-(4-(3-аминооксан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила в виде твердого вещества (0,074 г, 100%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,63-1,80 (м, 1H), 2,15-2,37 (м, 1H), 2,51-2,84 (м, 4H), 4,80 (д, J=6,5 Гц, 2H), 5,02 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,3 Гц, 1H). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 473,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Е. 5-(5-(4-(3-(Диметиламино)оксетан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 197



Формальдегид (37 мас.% воды, 0,013 мл, 0,471 ммоль) добавляли к раствору полученного 5-(5-(4-(3-аминооксан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,074 г, 0,157 ммоль) в ДХЭ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,099 г, 0,471 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Раствор экстрагировали ДХМ, и органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Сырье очищали с использованием полупрепаративной системы GILSON, управляемой программным обеспечением Trilution, оборудованной колонкой Phenomenex Gemini C18 100A (длина 100 мм × внутренний диаметр 30 мм; частицы 5 мкм) при температуре 25°C со скоростью потока 40 мл/мин. Элюирование проводили градиентом от 70% 25 мМ водного раствора бикарбоната аммония (рН 8)/30% смеси ацетонитрила и метанола (1:1) до 73% 25 мМ водного раствора бикарбоната аммония (рН 8)/27% смеси ацетонитрила и метанола (1:1) за 20 мин. Чистые фракции объединяли и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением чистого 5-(5-(4-(3-(диметиламино)оксетан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества (0,048 г, 61%).

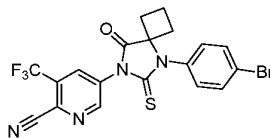
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,62-1,80 (м, 1H), 2,15 (с, 6H), 2,18-2,37 (м, 1H), 2,50-2,78 (м, 4H), 4,79-5,11 (м, 4H), 7,29-7,41 (м, 4H), 8,38 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ MC m/z 502,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Следуя методике, описанной в примере 26 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующее соединение формулы (I) изобретения.

№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
196		трет-бутил-N-[3-[[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]фенокси]метил]оксетан-3-ил]-N-метилкарбамат. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,38 (с, 9H), 1,45-1,65 (м, 1H), 1,86-2,07 (м, 1H), 2,36-2,48 (м, 2H), 2,55-2,68 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 4,31-4,42 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,67-4,81 (м, 2H), 7,22 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,76 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ MC m/z 640 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Пример 27.

5-[8-(4-Бромфенил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 28

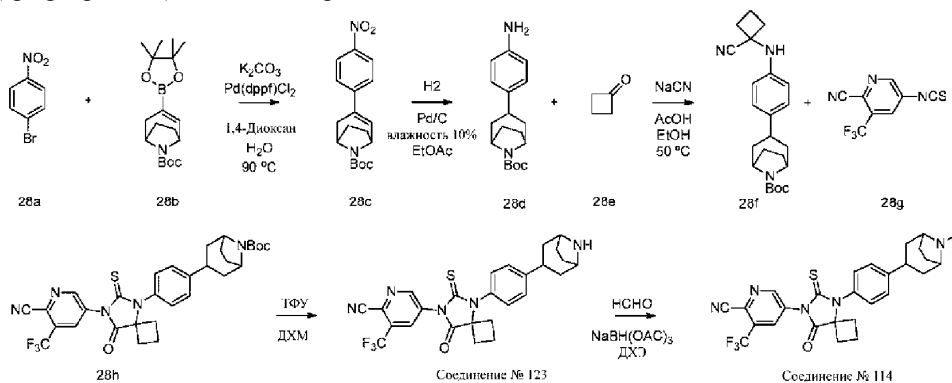


1-((4-Бромфенил)амино)циклобутанкарбонитрил (9,79 г, 39 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (9,3 г, 32,46 ммоль) нагревали при 60°C в ДМА (50 мл) в течение 2 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (50 мл) и 2 М HCl (50 мл) и перемешивали при 60°C еще в течение 2 ч. Добавляли ЭА, и органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка: SYNERGI, скорость потока: 80 мл/мин, подвижная фаза А: очищенная вода (содержащая 0,1% ТФУ), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 55-98 (% В) от 0 до 35 мин). Целевые фракции собирали и доводили pH до 8, используя 10% водный раствор NaHCO₃. Раствор концентрировали под пониженным давлением и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-(5-(4-бромфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде твердого вещества (5 г, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 1,68-1,78 (м, 1H), 2,18-2,34 (м, 1H), 2,49-2,62 (м, 2H), 2,66-2,77 (м, 2H), 7,18-7,24 (м, 2H), 7,72-7,79 (м, 2H), 8,36 (д, J=2,26 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,26 Гц, 1H). C₁₉H₁₂BrF₃N₄OS MC m/z 483 (M+H)⁺.

Пример 28.

5-(5-(4-(8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 114

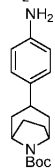


А. трет-Бутил-3-(4-нитрофенил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-8-карбоксилат, 28с



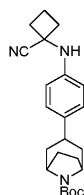
Смесь 1-бром-4-нитробензола (0,3 г, 1,485 ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (0,647 г, 1,931 ммоль), карбоната калия (0,616 г, 4,455 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,121 г, 0,148 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (6 мл) и воды (3 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до КТ. Смесь фильтровали через диатомовую землю; органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%). Фракции с продуктами собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-3-(4-нитрофенил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-8-карбоксилата в виде твердого вещества (0,490 г, 100%). C₁₈H₂₂N₂O₄ MC m/z 275,1 (M-55)⁺.

В. трет-Бутил-3-(4-аминофенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, 28d



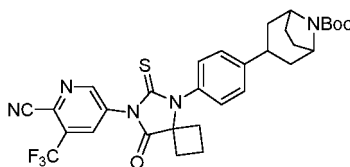
Раствор трет-бутил-3-(4-нитрофенил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-8-карбоксилата (0,491 г, 1,485 ммоль) в EtOAc (4,5 мл) продували, используя азот и пониженное давление. Добавляли палладий на древесном угле (10% влажности) и смесь гидрировали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-4-((5-амино-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, используемого непосредственно на следующей стадии. $C_{18}H_{26}N_2O_2$ МС m/z 303,2 (M+H)⁺.

С. (трет-Бутил-3-(4-((1-цианоциклобутил)амино)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, 28f



трет-Бутил-4-((5-амино-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,449 г, 1,485 ммоль) и циклобутанон (0,222 мл, 2,97 ммоль) смешивали в смеси уксусной кислоты (1,2 мл) и этанола (1,2 мл). Добавляли цианид натрия (0,291 г, 5,94 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Впоследствии смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc в гептане от 5 до 80%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-3-(4-((1-цианоциклобутил)амино)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде твердого вещества (0,486 г, 86%). $C_{23}H_{31}N_3O_2$ МС m/z 382,3 (M+H)⁺.

Д. трет-Бутил-3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, 28h

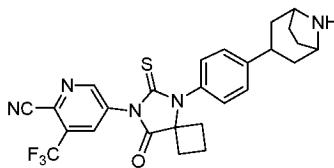


трет-Бутил-3-(4-((1-цианоциклобутил)амино)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,53 г, 1,39 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (0,516 г, 1,53 ммоль) нагревали при 60°C в ДМА (4,06 мл) в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH (3 мл) и 1 М HCl (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли ЭА, и раствор промывали водой, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 5 до 40%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (0,445 г, 52%). Другую аликвоту (0,073 г) очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (0,038 г).

Условия ВЭЖХ. Полупрепаративная система GILSON, управляемая программным обеспечением Trilution, оборудованная колонкой Phenomenex Gemini C18 100A (длина 100 мм x внутренний диаметр 30 мм; частицы 5 мкм) при температуре 25°C со скоростью потока 40 мл/мин. Градиентную элюцию проводили от 49% 0,1%-ного водного раствора HCOOH (pH 3)/51% ацетонитрила до 6% 0,1%-ного водного раствора HCOOH (pH 3)/94% ацетонитрила за 20 мин. Введенный объем составлял 8000 мкл. Частота сбора данных была установлена на 254 нм для детектора UV-Dval.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,51 (с, 9H), 1,53-1,56 (м, 4H), 1,59-1,74 (м, 1H), 1,75-1,89 (м, 1H), 1,96-2,15 (м, 2H), 2,15-2,34 (м, 1H), 2,62 (дк, J=20,8, 10,6, 10,1 Гц, 6H), 4,21-4,51 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,43 (т, J=8,3 Гц, 2H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,2 Гц, 1H). $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3S$ МС m/z 512,1 (M-100+H)⁺.

Е. 5-(5-(4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 123

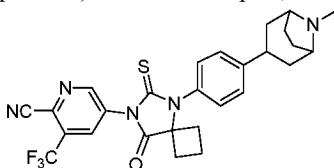


К раствору трет-бутил-3-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,445 г, 0,728 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (4 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и выпаривали с толуолом. Смесь выливали в водный насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 2 М NH_3/MeOH в ДХМ от 0 до 10%) с получением 5-(5-(4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде твердого вещества (0,195 г, 52%). Другую аликвоту (0,087 г) очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (0,068 г).

Условия ВЭЖХ. Полупрепаративная система GILSON, управляемая программным обеспечением Trilution, оборудованная колонкой Phenomenex Gemini C18 100A (длина 100 мм × внутренний диаметр 30 мм; частицы 5 мкм) при температуре 25°C со скоростью потока 40 мл/мин. Градиентную элюцию проводили от 70% 0,1%-ного водного раствора HCOOH (pH 3)/30% ацетонитрила до 73% 0,1%-ного водного раствора HCOOH (pH 3)/27% ацетонитрила за 20 мин. Введенный объем составлял 8000 мкл. Частота сбора данных была установлена на 254 нм для детектора UV-Dual.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,58-1,77 (м, 4H), 1,83-2,00 (м, 1H), 2,07-2,30 (м, 1H), 2,34-2,80 (м, 10H), 3,71-3,97 (м, 2H), 7,21-7,29 (м, 2H), 7,46-7,54 (м, 2H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ MC m/z 512,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Е. 5-(5-(4-(8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 114



Формальдегид (37 мас.% в воде, 0,047 мл, 0,633 ммоль) добавляли к раствору 5-(5-(4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,108 г, 0,211 ммоль) в ДХЭ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,134 г, 0,633 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Раствор экстрагировали ДХМ, и органический слой промывали, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который впоследствии очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) с получением 5-(5-(4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде твердого вещества бежевого цвета (0,05 г, 45%).

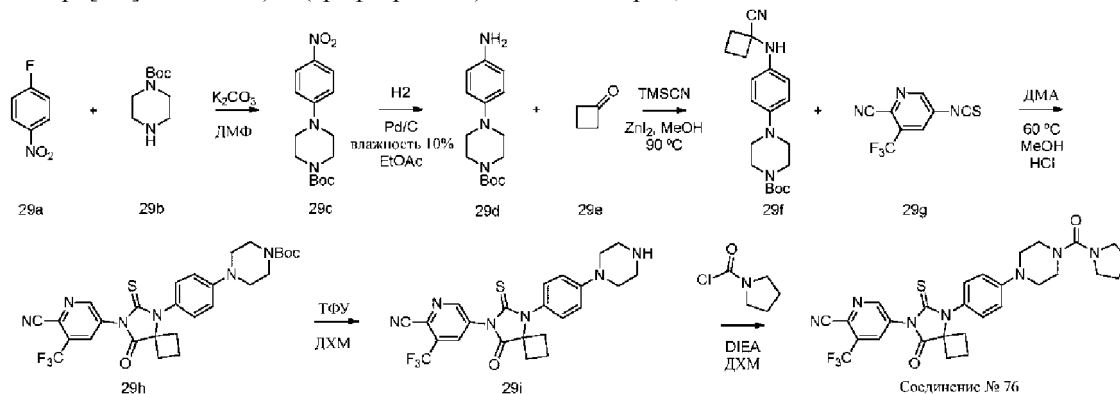
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 1,60-1,76 (м, 1H), 1,78-1,97 (м, 1H), 2,02-2,18 (м, 4H), 2,21-2,40 (м, 2H), 2,49-2,81 (м, 8H), 2,87-3,17 (м, 1H), 3,38-3,51 (м, 1H), 3,72-3,91 (м, 2H), 7,20-7,34 (м, 2H), 7,51-7,66 (м, 2H), 8,36 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,3$ Гц, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ MC m/z 526,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Следуя методике, описанной в примере 28 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

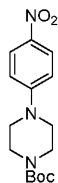
№ соединения	Структура	Названия соединений и физические характеристики
116		5-[8-[4-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,62-1,74 (м, 2H), 1,75-1,93 (м, 1H), 2,10-2,33 (м, 4H), 2,39-2,61 (м, 2H), 2,62-2,79 (м, 2H), 3,33 (д, J=17,6 Гц, 1H), 4,16-4,30 (м, 2H), 6,48 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,19-7,35 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,2 Гц, 2H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,3 Гц, 1H). C ₂₆ H ₂₂ F ₃ N ₅ OS MC m/z 510,1 (M+H) ⁺
127		5-[8-[4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,49-1,62 (м, 1H), 1,91-2,05 (м, 2H), 2,13-2,47 (м, 5H), 2,58-2,73 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,06-3,28 (м, 1H), 3,46-3,71 (м, 1H), 4,03-4,36 (м, 2H), 6,45-6,71 (м, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,1 Гц, 2H), 8,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,1 Гц, 1H). C ₂₇ H ₂₄ F ₃ N ₅ OS MC m/z 524,0 (M+H) ⁺

Пример 29.

5-(8-Оксо-5-(4-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-тиоксо-5,7-
дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил, соединение 76



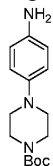
А. трет-Бутил-4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат, 29с



К раствору 1-фтор-4-нитробензола (5 г, 35,43 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (6,6 г, 35,43 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли карбонат калия (14,7 г, 106,36 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч, впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Маслянистый остаток промывали диэтиловым эфиром (3 раза) с получением трет-бутил-4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (8,2 г, 95%).

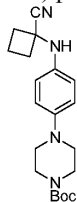
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 1,48 (с, 9H), 3,38-3,45 (м, 4H), 3,56-3,63 (м, 4H), 6,75-6,86 (м, 2H), 8,07-8,20 (м, 2H). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ МС m/z 308,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В. трет-Бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилат, 29d



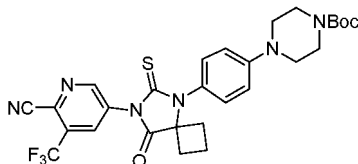
Раствор трет-бутил-4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата (8,2 г, 26,68 ммоль) в MeOH (100 мл) продували, используя азот и пониженное давление. Добавляли палладий на древесном угле (10% влажности), и смесь гидрировали (50 psi) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилата (7,4 г, 97%) в виде темно-синего масла, используемого непосредственно на следующей стадии. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ МС m/z 277,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

С. трет-Бутил-4-(4-((1-цианоциклобутил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат, 29f



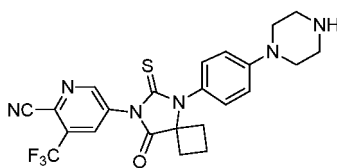
К раствору трет-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилата (7,6 г, 27,4 ммоль) и циклобутанона (3,06 мл, 40,94 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли йодид цинка (0,44 г, 1,378 ммоль) при КТ. Впоследствии добавляли триметилсилилцианид (4,1 г, 41,328 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до КТ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток распределяли между водой и EtOAc. Органический слой концентрировали под пониженным давлением с получением темного масла, впоследствии это масло дополнительно промывали диэтиловым эфиром с получением трет-бутил-4-(4-((1-цианоциклобутил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества пурпурно-красного цвета (7,4 г, 56%). $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ МС m/z 356,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Д. трет-Бутил-4-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6-ил) фенил)пиперазин-1-карбоксилат, 29h



Раствор 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,4 г, 1,75 ммоль) в ДМА (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-(4-((1-цианоциклобутил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,518 г, 1,45 ммоль) в ДМА (5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь обрабатывали MeOH (5 мл) и 2 М HCl (5 мл). Полученную суспензию перемешивали при 60°C в течение 2 ч и выливали в воду. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением трет-бутил-4-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,8 г, 94%) в виде твердого вещества серого цвета. Соединение непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

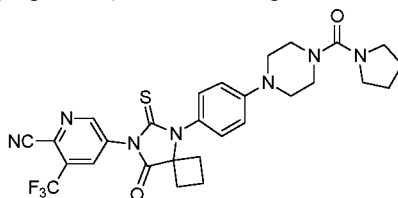
Е. 5-(8-Оксо-5-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, 29i



К раствору трет-бутил-4-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,8 г, 1,36 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (1,55 г, 13,64 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 18 ч реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,74 г, 90%). Часть неочищенного вещества очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Synergi Max-RP 150×30 мм×4, подвижная фаза: 32-52% CH₃CN/H₂O (HCl)) с получением 5-(8-оксо-5-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 1,67-1,76 (м, 1H), 2,17-2,33 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,64-2,74 (м, 2H), 3,42-3,54 (м, 4H), 3,60-3,76 (м, 4H), 7,11-7,18 (м, 2H), 7,24-7,26 (м, 2H), 8,34-8,38 (м, 1H), 9,07-9,14 (м, 1H). C₂₃H₂₁F₃N₆OS, HCl MC m/z 487,1 (M+H)⁺.

Е. 5-(8-Оксо-5-(4-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 76

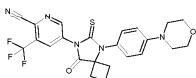
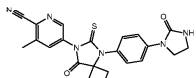


К смеси 5-(8-оксо-5-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,22 г, 0,452 ммоль), DIEA (0,233 г, 1,808 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли 1-пирролидинкарбонилхлорид (0,120 г, 0,904 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла. Неочищенное масло очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Synergi Max-RP 150×30 мм×4 мкм, подвижная фаза: 54-84% CH₃CN/H₂O (HCl)) с получением 5-(8-оксо-5-(4-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде светло-желтого твердого вещества (0,089 г, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 1,88 (уш. с, 4H), 2,26 (уш. с, 2H), 2,54 (уш. с, 2H), 2,70 (уш. с, 2H), 3,42 (уш. с, 4H), 3,51 (уш. с, 4H), 3,89 (уш. с, 4H), 7,40 (уш. с, 2H), 7,80 (уш. с, 2H), 8,35 (с, 1H), 9,08 (с, 1H). C₂₈H₂₈F₃N₇O₂S. HCl MC m/z 584,2 (M+H)⁺.

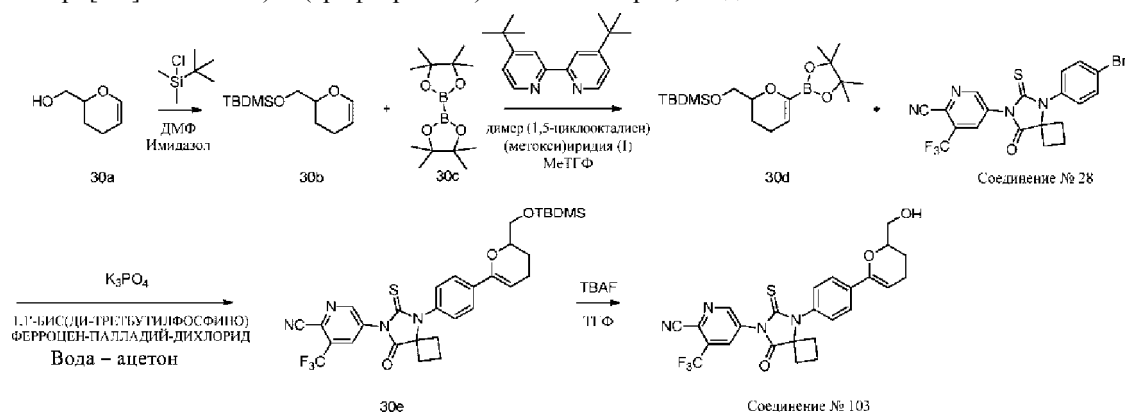
Следуя методике, описанной в примере 29 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
58		Этил-4-[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-

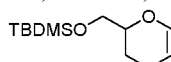
		ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,30 (т, $J=7,06$ Гц, 3 Н) 1,70 (уш. с, 1 Н) 2,25 (уш. с, 1 Н) 2,51-2,72 (м, 4 Н) 3,34 (уш. с, 4 Н) 3,76 (уш. с, 4 Н) 4,19 (к, $J=7,06$ Гц, 2 Н) 7,21-7,26 (м, 4 Н) 8,36 (с, 1 Н) 9,10 (с, 1 Н) $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ МС m/z 559,1 (M+H)⁺
69		5-[8-(4-Морфолинофенил)-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,61-1,74 (м, 1 Н) 2,14-2,32 (м, 1 Н) 2,50-2,74 (м, 4 Н) 3,25-3,37 (м, 4 Н) 3,89-3,96 (м, 4 Н) 7,09-7,16 (м, 2 Н) 7,19-7,23 (м, 2 Н) 8,35 (д, $J=1,96$ Гц, 1 Н) 9,09 (д, $J=1,96$ Гц, 1 Н) $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ МС m/z 448,1 (M+H)⁺
9		3-Метил-5-{5-оксо-8-[4-(2-оксоимидазолидинил)фенил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]окт-6-ил}пиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,59-1,62 (м, 1Н), 2,01-2,03 (м, 1Н), 2,49-2,55 (м, 2Н), 2,64 (с, 3Н), 2,64-2,70 (м, 2Н), 3,51 (т, 2Н, $J=8,0$ Гц), 3,97-4,01 (т, 2Н, $J=8,8$ Гц), 7,18 (с, 1Н), 7,40-7,43 (м, 2Н, $J=8,8$ Гц), 7,81-7,84 (м, 2Н, $J=8,8$ Гц), 8,21 (д, 1Н, $J=1,9$ Гц), 8,78 (д, 1Н, $J=2,2$ Гц) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ MS m/z 433,1 (M+H)⁺
		Гц), 3,97-4,01 (т, 2Н, $J=8,8$ Гц), 7,18 (с, 1Н), 7,40-7,43 (м, 2Н, $J=8,8$ Гц), 7,81-7,84 (м, 2Н, $J=8,8$ Гц), 8,21 (д, 1Н, $J=1,9$ Гц), 8,78 (д, 1Н, $J=2,2$ Гц) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ MS m/z 433,1 (M+H)⁺

Пример 30.

5-(5-(4-(2-(Гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 103

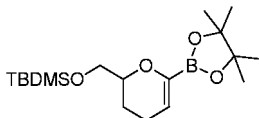


А. трет-Бутил-((3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)диметилсилан, 30b



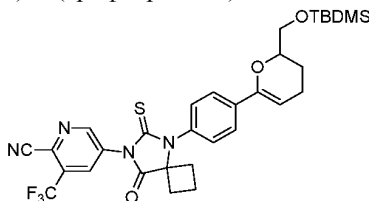
К раствору (3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метанола (5,00 мл, 46,9 ммоль) в безводном ДМФ (18 мл) добавляли имидазол (7,98 г, 117 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C, добавляли TBDMSCl (8,48 г, 56,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и промывали солевым раствором (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-((3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)диметилсилана в виде масла (9,6 г, 90%).

В. трет-Бутилдиметил((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)силан, 30d



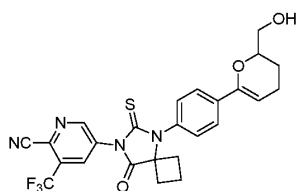
В сосуде Шленка 2-метилтетрагидрофуран (5 мл) осторожно дегазировали в вакууме и заполняли N₂, впоследствии добавляли бис-(пинаколато)дибор (0,695 г, 2,74 ммоль), бис-(1,5-циклооктадиен)ди-μ-метоксидиридий (I) (22 мг, 32,8 мкмоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (18 мг, 0,066 ммоль). Смесь коричневого цвета перемешивали в течение 10 мин. В другом флаконе раствор трет-бутил-((3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)диметилсилана (0,5 г, 2,19 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (5 мл) дегазировали и переносили через канюлю в сосуд Шленка. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, впоследствии добавляли бис-(1,5-циклооктадиен)ди-μ-метоксидиридий(I) (22 мг, 32,8 мкмоль), и реакционную смесь дегазировали и заполняли N₂ и перемешивали при 80°C в течение 24 ч с получением трет-бутилдиметил((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)силана в растворе в 2-Ме-ТГФ, используемом непосредственно на следующей стадии.

С. 5-(5-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, 30e



Смесь трет-бутилдиметил((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)силана (155 мг, 0,437 ммоль), воды (200 мкл), ацетона (3 мл, 40,6 ммоль) и K₃PO₄ (247 мг, 1,17 ммоль) продували N₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин. Впоследствии добавляли 5-(5-(4-бромфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (140 мг, 0,292 ммоль) и Pd(dppf)₂Cl₂ (19 мг, 29,2 мкмоль). Смесь снова продували N₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь разбавляли EtOAc и водой, слои разделяли, и органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 5-(5-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде коричневого масла, используемого непосредственно на следующей стадии.

D. 5-(5-(4-(2-(Гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил, соединение 103

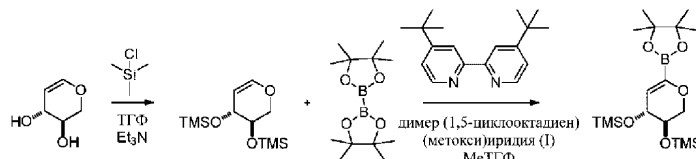


К раствору 5-(5-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (267 мг, 0,425 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли ТВАФ (0,51 мл, 0,510 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли силикагель, и смесь концентрировали в вакууме с получением сухого вещества, которое очищали посредством препаративной ЖХ (нерегулярный SiOH 15-40 мкм, 12 г Grace, нанесение в сухом виде, подвижная фаза (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 20%) с получением неочищенного остатка, дополнительно очищенного посредством ахиральной хроматографии со сверхкритической подвижной фазой (SFC) (стационарная фаза: Суано 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% MeOH) с получением 5-(5-(4-(2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде белого твердого вещества (0,018 г, 8%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,50-1,65 (м, 2Н), 1,89-2,00 (м, 2Н), 2,16-2,34 (м, 2Н), 2,41-2,50 (м, 2Н), 2,60-2,68 (м, 2Н), 3,55-3,68 (м, 2Н), 3,93-4,06 (м, 1Н), 4,86 (т, J=5,8 Гц, 1Н), 5,59 (т, J=4,0 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,80 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 9,22 (д, J=2,0 Гц, 1Н). C₂₅H₂₁F₃N₄O₃S МС m/z 515,2 (M+H)⁺.

Синтез промежуточного соединения - 30a.

((3R,4R)-6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан)



A. (((3R,4R)-3,4-Дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан).

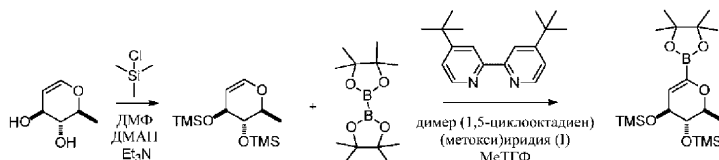
К раствору (3R,4R)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диола (2,30 г, 19,8 ммоль) в ТГФ (140 мл) при 0°C добавляли ТЕА (12,4 мл, 89,1 ммоль), впоследствии добавляли по каплям TMSCl (8,80 мл, 69,3 ммоль). Реакционной смеси позволяли прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Органический растворитель концентрировали в вакууме и неочищенный продукт разбавляли Et₂O и водой. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением ((3R,4R)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан) в виде желтого масла (4,79 г, 93%).

B. (((3R,4R)-6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан).

В сосуде Шленка дегазировали перемешанную смесь бис (1,5-циклооктадиена)ди-μ-метоксидиридия (I) (25 мг, 0,038 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (21 мг, 0,077 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (6,25 мл) под пониженным давлением и продували N₂. Смесь черного цвета перемешивали при КТ в течение 15 мин. В другой колбе дегазировали раствор (((3R,4R)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан) (500 мг, 1,92 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (0,731 г, 2,88 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (6,25 мл) и переносили в первый сосуд. Реакционную смесь дегазировали в вакууме и снова продували N₂, впоследствии перемешивали при 80°C в течение 2 ч с получением (((3R,4R)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан), используемого непосредственно на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения - 30b.

((2S,3S,4S)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан)



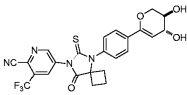
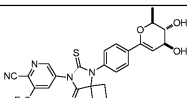
А. (((2S,3S,4S)-2-Метил-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан).

К перемешанному раствору (2S,3R,4S)-2-метил-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диола (3,18 г, 24,4 ммоль), TEA (17,0 мл, 122 ммоль) и ДМАП (149 мг, 1,22 ммоль) в ДМФ (100 мл) при 0°C добавляли TMCCl (9,30 мл, 73,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Неочищенную смесь разбавляли Et₂O и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором NH₄Cl (2 раза), соевым раствором (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением (((2S,3R,4S)-2-метил-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилана) в виде оранжевого масла (6,76 г, 100%).

В. (((2S,3R,4S)-2-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан).

В сосуде Шленка дегазировали перемешанную смесь бис-(1,5-циклооктадиена)ди-д-метоксиридия (I) (19 мг, 0,029 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (16 мг, 0,058 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (5 мл) под пониженным давлением и продували N₂. Смесь черного цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. В другой колбе дегазировали раствор ((2S,3R,4S)-2-метил-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан) (400 мг, 1,46 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (555 мг, 2,19 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (5 мл) и переносили в первую колбу. Реакционную смесь дегазировали в вакууме и снова продували N₂, впоследствии перемешивали при 80°C в течение 2 ч с получением (((2S,3R,4S)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-3,4-диил)-бис-(окси))-бис-(триметилсилан), используемого непосредственно на следующей стадии.

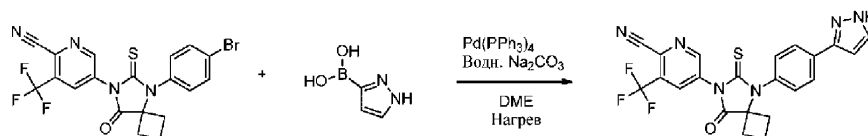
Следуя методике, описанной в примере 30 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
112		5-(5-(4-((3R,4R)-3,4-дигидрокси-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазааспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,55 (м, 1 Н) 1,96 (м, 1 Н) 2,38-2,50 (м, 2 Н) 2,60-2,69 (м, 2 Н) 3,75-3,81 (м, 1 Н) 3,91-4,04 (м, 2 Н) 4,16-4,21 (м, 1 Н) 4,73 (д, J=6,1 Гц, 1 Н) 4,79 (д, J=5,6 Гц, 1 Н) 5,59 (д, J=4,6 Гц, 1 Н) 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2 Н) 7,80 (д, J=8,1 Гц, 2 Н) 8,76 (с, 1 Н) 9,23 (с, 1 Н). C ₂₄ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S МС m/z 575,3 (M+CH ₃ COO) ⁺
135		5-(5-(4-((2S,3R,4S)-3,4-дигидрокси-2-метил-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-

		5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил) пиколинитрил. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ ч./млн 1,39 (д, $J=6,3$ Гц, 3 Н) 1,50-1,58 (м, 1 Н) 1,91-2,01 (м, 1 Н) 2,41-2,47 (м, 2 Н) 2,60-2,67 (м, 2 Н) 3,21-3,29 (м, 1 Н) 3,88-3,94 (м, 1 Н) 4,11-4,15 (м, 1 Н) 5,08 (д, $J=6,0$ Гц, 1 Н) 5,31 (д, $J=5,7$ Гц, 1 Н) 5,45 (д, $J=2,8$ Гц, 1 Н) 7,40 (д, $J=8,5$ Гц, 2 Н) 7,78 (д, $J=8,5$ Гц, 2 Н) 8,76 (д, $J=1,9$ Гц, 1 Н) 9,22 (д, $J=1,9$ Гц, 1 Н). $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ МС m/z 531,1 (M+H)$^+$
--	--	---

Пример 31.

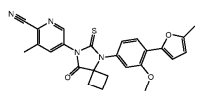
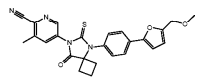
3-Метил-5-[5-оксо-8-(4-пиразол-4-илфенил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил]пиридин-2-карбонитрил, соединение 4



К раствору 5-(5-(4-бромфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-метилпиколинитрила (0,306 г, 0,72 ммоль) и (1H-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (0,12 г, 1,08 ммоль) в ДМЭ (3 мл) добавляли в атмосфере аргона 2 М водный раствор Na_2CO_3 (0,75 мл, 1,51 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,032 г, 0,028 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением, и полученный остаток очищали посредством препаративной обращенно-фазовой хроматографии с получением 3-метил-5-[5-оксо-8-(4-пиразол-4-илфенил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил]пиридин-2-карбонитрила в виде твердого вещества (0,179 г, 60%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 1,53-1,61 (м, 1Н), 1,92-2,02 (м, 1Н), 2,37-2,49 (м, 2Н), 2,55-2,66 (м, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 7,39-7,42 (м, 2Н, $J=8,2$ Гц), 7,81-7,85 (м, 2Н, $J=8,2$ Гц), 7,97-8,11 (м, 1Н), 8,16 (д, 1Н, $J=1,9$ Гц), 8,22-8,37 (м, 1Н), 8,73 (д, 1Н, $J=1,9$ Гц), 13,00-13,21 (м, 1Н). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}$ МС m/z 415,2 (M+H) $^+$.

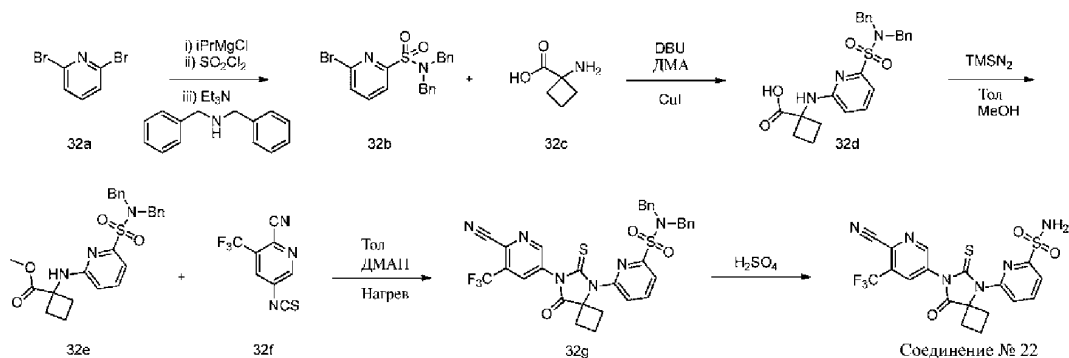
Следуя методике, описанной в примере 31 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, как должно быть легко понятно специалистам в данной области, получили следующие соединения формулы (I) изобретения.

№ соединения	Структура	Название соединения и физические характеристики
5		5-{8-[3-метокси-4-(5-метил(2-фурил))фенил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]окт-6-ил}-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ ч/млн 1,62-1,66 (м, 1H), 2,0-2,08 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,59-2,62 (м, 2H), 2,65-2,70 (м, 5H), 4,00 (с, 3H), 6,32 (д, $J=2,84$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=3,15$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=8,20, 1,89$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=1,58$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=2,21$ Гц, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ МС m/z 459,1 (M+H)+
6		5-(8-{4-[5-(метоксиметил)(2-фурил)]фенил}-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспи́ро[3.4]окт-6-ил)-3-метилпиридин-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ ч/млн 1,58-1,62 (м, 1H), 1,98-2,04 (м, 1H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,65-2,69 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 4,48 (с, 2H).

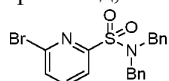
		Н), 6,66 (д, J=3,15 Гц, 1 Н), 7,10 (д, J=3,15 Гц, 1 Н), 7,53 (м, J=8,51 Гц, 2 Н), 7,95 (м, J=8,51 Гц, 2 Н), 8,19 (с, 1 Н), 8,77 (д, J=1,89 Гц, 1 Н) C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ S МС m/z 459,2 (M+H) ⁺
7		¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,61-1,64 (м, 1 Н), 2,0-2,06 (м, 1 Н), 2,50-2,54 (м, 1 Н), 2,64-2,71 (м, 6 Н), 7,51 (д, J=8,20 Гц, 2 Н), 7,96 (уш. с, 1 Н), 8,03 (м, 3 Н), 8,21 (д, J=1,89 Гц, 1 Н), 8,40 (с, 1 Н), 8,79 (д, J=1,89 Гц, 1 Н), 8,93 (с, 1 Н). C ₂₃ H ₁₉ N ₇ O ₂ S МС m/z 458,2 (M+H) ⁺
10		¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,17 (т, J=7,09 Гц, 3Н), 1,56-1,59 (м, 1Н), 1,97-2,01 (м, 1Н), 2,45-2,48 (м, 1Н), 2,59-2,66 (м, 6Н), 3,30-3,31 (м, 2Н), 7,46 (д, J=8,20 Гц, 2Н), 7,99 (д, J=8,51 Гц, 2Н), 8,16 (д, J=1,89 Гц, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,64 (т, J=5,99 Гц, 1Н), 8,74 (д, J=1,89 Гц, 1Н), 8,89 (с, 1Н) C ₂₅ H ₂₃ N ₇ O ₂ S МС m/z 486,1 (M+H) ⁺

Пример 32.

6-{7-[6-Циано-5-(трифторметил)(3-пиридил)]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил}пиридин-2-сульфонамид, соединение 22



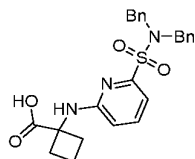
А. N,N-Дибензил-6-бромпиридин-2-сульфонамид, 32b



К раствору 2,6-дибромпиридина (2,37 г, 10 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) добавляли 2,0 М раствор изопр-

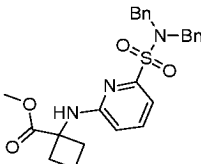
пилмагния бромида в ТГФ (7,5 мл, 15 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин с получением темного раствора. Этот раствор добавляли по каплям к раствору сульфурилхлорида (1,62 мл, 20 ммоль) в гексане (75 мл) и охлаждали при 0°C. Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли гептаном, и раствор концентрировали под пониженным давлением с получением желтого остатка. Остаток растворяли в ДХМ (35 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли Et₃N (2,5 мл, 18 ммоль) с последующим добавлением дибензиламина (1,93 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 10 до 50%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением N,N-добензил-6-бромпиридин-2-сульфонамида в виде оранжевого масла (1,45 г, 34%).

В. 1-((6-(N,N-Добензилсульфамоил)пиридин-2-ил)амино)циклобутанкарбоновая кислота, 32d



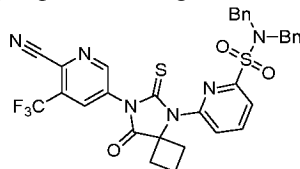
Смесь N,N-добензил-6-бромпиридин-2-сульфонамида (0,65 г, 1,56 ммоль), 1-аминоциклобутанкарбоновой кислоты (0,197 г, 1,71 ммоль), DBU (0,6 мл, 4 ммоль), йодида меди(I) (0,029 г, 0,152 ммоль) в ДМА (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество йодида меди (0,089 г, 0,476 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь оставляли для охлаждения до КТ, впоследствии разбавляли водой и EtOAc. Впоследствии водный слой подкисляли 1 М водным раствором HCl до pH 5 и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 20%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением 1-((6-(N,N-добензилсульфамоил)пиридин-2-ил)амино)циклобутанкарбоновой кислоты (0,3 г, 39%).

С. Метил-1-((6-(N,N-добензилсульфамоил)пиридин-2-ил)амино)циклобутанкарбоксилат, 32e



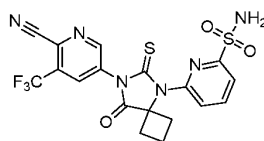
Смесь 1-((6-(N,N-добензилсульфамоил)пиридин-2-ил)амино)циклобутанкарбоновой кислоты (0,3 г, 0,66 ммоль), 2,0 М раствора (триметилсилил)дизометана (0,66 мл, 1,33 ммоль) в смеси толуола (2 мл) и метанола (2 мл) перемешивали при КТ в течение 90 мин. Впоследствии смесь абсорбировали на силикагеле и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc в гексане от 10 до 100%) с получением метил-1-((6-(N,N-добензилсульфамоил)пиридин-2-ил)амино)циклобутанкарбоксилата в виде белого твердого вещества (0,209 г, 68%).

D. N,N-Добензил-6-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)пиридин-2-сульфонамид, 32g



Метил-1-((6-(N,N-добензилсульфамоил)пиридин-2-ил)амино)циклобутанкарбоксилат (0,209 г, 0,45 ммоль), ДМАП (0,137 г, 1,12 ммоль) и свежеприготовленный 5-изотиоцианато-3-трифторметилпиридин-2-карбонитрил (0,308 г, 1,35 ммоль) нагревали при 105°C в толуоле (4 мл) в течение ночи и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь концентрировали, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%). Фракции с продуктом собирали и концентрировали под пониженным давлением и очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N,N-добензил-6-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)пиридин-2-сульфонамида в виде желтого твердого вещества (0,046 г, 15%).

Е. 6-{7-[6-Циано-5-(трифторметил)(3-пиридил)]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил}пиридин-2-сульфонамид, соединение 22

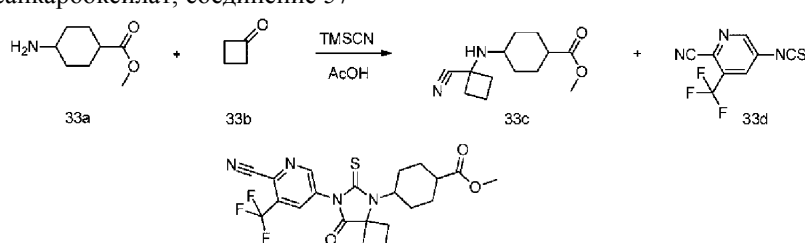


Раствор N-N-дибензил-6-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)пиридин-2-сульфонамида (0,046 г, 0,069 ммоль) в серной кислоте (1 мл) перемешивали в течение 1 ч и разбавляли ледяной водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%) с получением 6-{7-[6-циано-5-(трифторметил)(3-пиридил)]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил}пиридин-2-сульфонамида в виде белого твердого вещества (0,025 г, 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 1,80 (ддт, 1H, $J=15,8, 10,6, 5,2$ Гц), 1,92-2,04 (м, 1H), 2,55-2,73 (м, 2H), 2,87-2,98 (м, 2H), 7,70 (с, 2H), 8,03-8,08 (м, 2H), 8,33 (т, 1H, $J=7,9$ Гц), 8,81 (д, 1H, $J=1,9$ Гц), 9,25 (д, 1H, $J=1,9$ Гц). $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ МС m/z 483,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

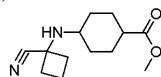
Пример 33.

Метил-4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]циклогексанкарбоксилат, соединение 57



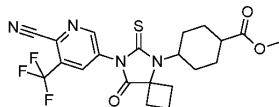
Соединение № 57

А. Метил-4-((1-цианоциклобутил)амино)циклогексанкарбоксилат, 33с



Циклобутанон (1,074 мл, 14,37 ммоль) добавляли к раствору метил-4-аминоциклогексанкарбоксилата (0,753 г, 4,79 ммоль) в смеси уксусной кислоты (0,5 мл) и MeOH (4,5 мл). Раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего добавляли по каплям триметилсилилцианид (1,798 мл, 14,37 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи добавляли 1,0 М водный раствор Na_2CO_3 (50 мл), и раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением метил-4-((1-цианоциклобутил)амино)циклогексанкарбоксилата (1,13 г, 100%), непосредственно используемого на следующей стадии. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ МС m/z 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В. Метил-4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]циклогексанкарбоксилат, соединение 57



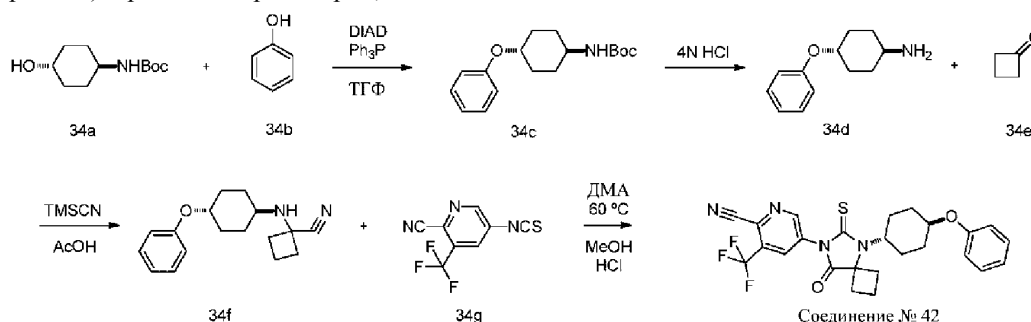
Раствор 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколилонитрила (1,215 г, 5,3 ммоль) в ДМА (6 мл) добавляли к раствору метил-4-((1-цианоциклобутил)амино)циклогексанкарбоксилата (1,132 г, 4,79 ммоль) в ДМА (5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь обрабатывали MeOH (9 мл) и 2 М HCl (9 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой, соевым раствором и высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Хроматографию проводили на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 100%) с последующей очисткой посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ [колонка C18 с использованием градиента смеси 50% (65 mM водного раствора $\text{NH}_4\text{OAc}+\text{ACN}$ (90: 10)) - 50% (MeOH) до 25% (65 mM $\text{NH}_4\text{OAc}+\text{ACN}$ (90: 10)) - 75% (MeOH)]. Чистые фракции собирали и концентрировали досуха с получением метил-4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)циклогексанкарбоксилата в виде твердого вещества (0,354 г, 16%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,65 (тт, $J=13,7, 4,4$ Гц, 2H), 1,75-1,90 (м, 2H), 1,94-2,13 (м, 1H),

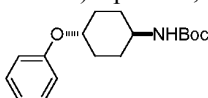
2,35-2,45 (м, 3H), 2,58-2,69 (м, 2H), 2,69-2,95 (м, 5H), 3,75 (с, 3H), 4,15-4,35 (м, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,99 (д, J=2,2 Гц, 1H). $C_{21}H_{21}F_3N_4O_3S$ МС m/z 467 (M+H)⁺.

Пример 34.

5-[5-Оксо-8-(4-феноксикиклогексил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 42

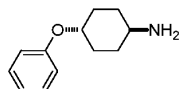


А. (Транс)-трет-бутил-4-феноксикиклогексил)карбамат, 34с



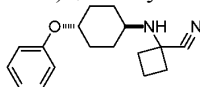
Транс-трет-бутил-4-гидроксикиклогексил)карбамат (1,705 г, 7,92 ммоль), фенол (0,745 г, 7,92 ммоль) и трифенилфосфин (3,74 г, 14,25 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (15 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор диизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 2,81 мл, 14,25 ммоль) в ТГФ (30 мл) в течение 15-20 мин. По завершении добавления реакцию продолжали в течение 3 ч при КТ. Впоследствии смесь концентрировали, и неочищенный остаток хроматографировали на силикагеле (градиент EtOAc в гептане от 0 до 50%). Чистые фракции концентрировали с получением транс-трет-бутил-4-феноксикиклогексил)карбамата (0,853 г, 30%), непосредственно используемого на следующей стадии. $C_{17}H_{25}NO_3$ МС m/z 192 (M+H-Boc)⁺.

В. (Транс)-4-феноксикиклогексанамин, 34d



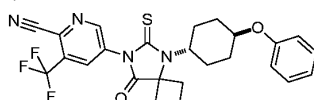
(Транс)-трет-бутил-4-феноксикиклогексил)карбамат (0,853 г, 2,92 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл). При перемешивании добавляли безводный 4н. раствор HCl в диоксане (7,32 мл, 29,27 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли ДХМ и промывали 1 М водным раствором Na_2CO_3 . Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ДХМ/MeOH/ NH_3 (9/1/0,1)/ДХМ от 0 до 100% и впоследствии 100%) получили (транс)-4-феноксикиклогексанамин в виде бледной пены (0,28 г, 50%), которую непосредственно использовали на следующей стадии. $C_{12}H_{17}NO$ МС m/z 192 (M+H)⁺.

С. 1-((Транс)-4-феноксикиклогексил)амино)циклобутанкарбонитрил, 34f



Циклобутанон (0,328 мл, 4,39 ммоль) добавляли к раствору (транс)-4-феноксикиклогексанамина (0,28 г, 1,46 ммоль) в смеси уксусной кислоты (0,5 мл) и MeOH (4,5 мл). Раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего добавляли по каплям триметилсилилцианид (0,549 мл, 4,39 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи добавляли дополнительное количество циклобутанона (0,164 мл, 2,19 ммоль) и триметилсилилцианида (0,275 мл, 2,19 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи осторожно добавляли воду, и раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. В результате хроматографии на силикагеле (градиент AcOEt в гептане, от 0 до 50%) получили 1-((транс)-4-феноксикиклогексил)амино)циклобутанкарбонитрил (0,109 г, 28%), непосредственно используемый на следующей стадии. $C_{17}H_{22}N_2O$ МС m/z 271 (M+H)⁺.

Д. 5-[5-Оксо-8-(4-феноксикиклогексил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил, соединение 42



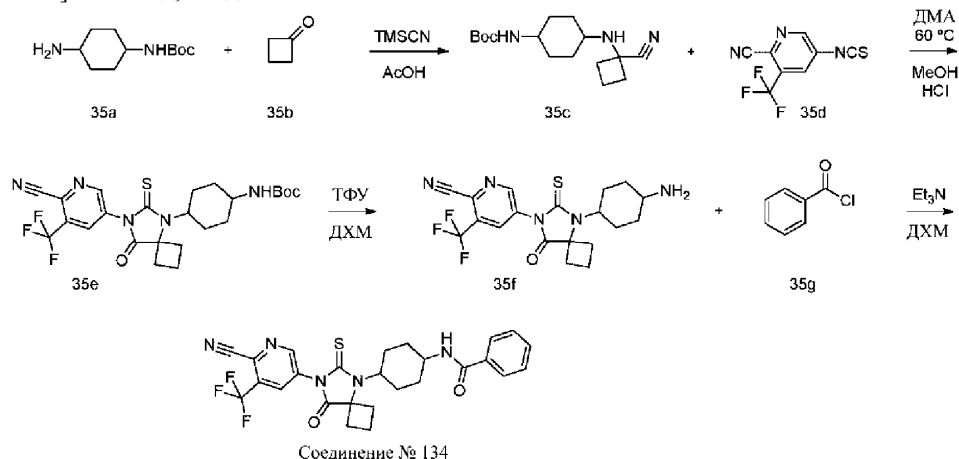
Раствор 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,092 г, 0,403 ммоль) и 1-((транс)-4-

феноксикиклогексил)амино)циклобутанкарбонитрила (0,109 г, 0,403 ммоль) в ДМА (5 мл) нагревали при 60°C в течение 6 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь обрабатывали MeOH (5 мл) и 2 М HCl (5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, соевым раствором и высушивали над MgSO₄, впоследствии фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%) получили остаток, который дополнительно перекристаллизовывали из диэтилового эфира с получением 5-[5-оксо-8-(4-феноксикиклогексил)-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила в виде твердого вещества (0,07 г, 34%).

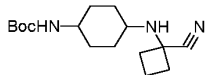
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,58-1,87 (м, 4H), 1,96-2,17 (м, 1H), 2,10-2,45 (м, 3H), 2,60-2,75 (м, 2H), 2,82-3,02 (м, 4H), 4,30-4,54 (м, 1H), 4,64 (уш. с, 1H), 6,95-6,99 (м, 3H), 7,28-7,34 (м, 2H), 8,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,02 (д, J=2,1 Гц, 1H). C₂₅H₂₃F₃N₄O₂S MC m/z 501 (M+H)⁺.

Пример 35.

N-[4-[6-[6-Циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]циклогексил]бензамид, соединение 134

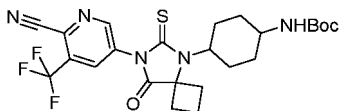


А. трет-Бутил-(4-((1-цианоциклобутил)амино)циклогексил)карбамат, 35с



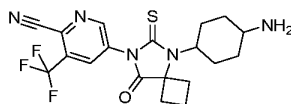
Циклобутанон (0,314 мл, 4,2 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(4-аминоциклогексил)карбамата (0,3 г, 1,4 ммоль) в смеси уксусной кислоты (0,5 мл) и MeOH (4,5 мл). Раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего добавляли по каплям трифторметилсилилцианид (0,525 мл, 4,2 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи осторожно добавляли воду, и раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(4-((1-цианоциклобутил)амино)циклогексил)карбамата, который использовали непосредственно на следующей стадии.

В. трет-Бутил-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)циклогексил)карбамат, 35е



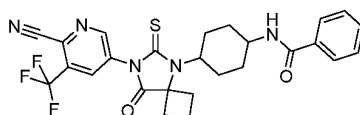
Раствор 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколионитрила (0,367 г, 1,6 ммоль) и трет-бутил-(4-((1-цианоциклобутил)амино)циклогексил)карбамата (0,411 г, 1,4 ммоль) в ДМА (6 мл) нагревали при 60°C в течение 3 ч и впоследствии оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Смесь обрабатывали MeOH (9 мл) и 1н. HCl (9 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, соевым раствором и высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)циклогексил)карбамата (0,64 г, 87%), который использовали непосредственно на следующей стадии. C₂₄H₂₈F₃N₅O₃S MC m/z 424 (M+H-Boc)⁺.

С. 5-(5-(4-Аминоциклогексил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)-пиколинонитрил, 35f



Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору трет-бутил-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)циклогексил)карбамата (0,64 г, 1,222 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при КТ растворитель концентрировали под пониженным давлением, и остаток дважды выпаривали с толуолом с получением 5-(5-(4-аминоциклогексил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,97 г, 100%), непосредственно используемого на следующей стадии. $C_{19}H_{20}F_3N_5OS$ МС m/z 424 (M+H)⁺.

Д. N-[4-[6-[6-Циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]циклогексил]бензамид, соединение 134



К раствору 5-(5-(4-аминоциклогексил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,517 г, 1,222 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли при 0°C Et₃N (0,186 мл, 1,344 ммоль) и бензоилхлорид (0,156 мл, 1,344 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч смесь промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получили остаток, который впоследствии очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (изократический метод, элюция 50% ацетонитрила и 50% 25 mM NH₄HCO₃). Чистые фракции собирали и концентрировали досуха с получением N-[4-[6-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-8-ил]циклогексил]бензамида (0,045 г, 7%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,65-1,85 (м, 4H), 1,96-2,19 (м, 3H), 2,27-2,50 (м, 1H), 2,62-2,78 (м, 4H), 3,26-3,51 (м, 2H), 3,77-3,95 (м, 1H), 4,49-4,64 (м, 1H), 6,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37-7,53 (м, 3H), 7,86 (д, J=6,7 Гц, 2H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,99 (д, J=2,1 Гц, 1H). $C_{26}H_{24}F_3N_5O_2S$ МС m/z 528 (M+H)⁺.

Пример 36.

Состав соединения 43, соль хлористоводородной кислоты (HCl).

Приготовление смеси в капсуле 10, 40 и 100 мг соли HCl соединения 43.

1. Взвешивание соли HCl соединения 43 (АФИ) и эксципиентов.
2. Просеивание через сито 35 меш за исключением стеарата магния.
3. Приготовление смеси за исключением стеарата магния.
4. Просеивание стеарата магния через сито 60 меш.
5. Смазывание при добавлении стеарата магния.
6. Инкапсулирование.

Составам назначали следующие номера составов.

Соединение 43, соль HCl-G001, содержит 10 мг смеси соединения 43, HCl в форме капсулы (G001).

Соединение 43, соль HCl-G002, содержит 40 мг смеси соединения 43, HCl в форме капсулы (G002).

Соединение 43, соль HCl-G003, содержит 100 мг смеси соединения 43, HCl в форме капсулы (G003).

Таблица 36А

Количественный и качественный состав соли HCl соединения 43 (10 мг смеси в капсуле)

Функция	Компонент	мг/капсула*	%
АФИ	Соединение 43, соль HCl	10,73	7,7%
Наполнитель	Маннит	61,00	43,6%
Наполнитель	Лактозы моногидрат	61,00	43,6%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	4,96	3,5%
Регулятор сыпучести	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	0,96	0,7%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	1,28	0,9%
Суммарная заполняемая масса		139,93	100,0%

* № по размеру и цвет твердой желатиновой капсулы: № 3, серый/серый.

Таблица 36В

Количественный и качественный состав соли HCl соединения 43 (40 мг смеси в капсуле)

Функция	Компонент	мг/капсула*	%
АФИ	Соединение 43, соль HCl	42,92	30,7%
Наполнитель	Маннит	44,80	32,1%
Наполнитель	Лактозы моногидрат	44,80	32,1%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	4,96	3,5%
Регулятор сыпучести	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	0,96	0,7%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	1,28	0,9%
Суммарная заполняемая масса		139,72	100,0%

* № по размеру и цвет твердой желатиновой капсулы: № 3, белый/белый.

Таблица 36С

Количественный и качественный состав соли HCl соединения 43 (100 мг смеси в капсуле)

Функция	Компонент	мг/капсула*	%
АФИ	Соединение 43, соль HCl	107,30	30,7%
Наполнитель	Маннит	112,00	32,1%
Наполнитель	Лактозы моногидрат	112,00	32,1%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	12,40	3,5%
Регулятор сыпучести	Коллоидный диоксид кремния	2,40	0,7%
	(Aerosil 200)		
Смазывающее вещество	Стеарат магния	3,20	0,9%
Суммарная заполняемая масса		349,30	100,0%

* № по размеру и цвет твердой желатиновой капсулы: № 0, красный/красный.

Стабильность скрининговой партии 10 мг определяли, как описано ниже, используя метод сверх-эффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ). Образцы извлекали в заданные моменты времени и анализировали посредством СВЭЖХ. Ниже приведено подробное описание условий хроматографии. В целях расчетов исходное лекарственное средство и родственные примеси интегрировали.

Прибор	Agilent 1290 UPLC		
Колонка	Колонка:	ACQUITY UPLC BEH C18	
	Длина колонки:	150 мм	
	Диаметр колонки:	2,1 мм	
	Размер частиц:	1,7 мкм	
	Номер по каталогу:	186002353	
	Серийный номер:	02653527518375	
Градиент	Время (мин)	А: В: Вода+ 0,2% ТФУ	В: Метанол+0,2% ТФУ
	0	68	32
	15	46	54
	20	5	95
	25	0	100
	35	0	100
	36	68	32
	42	68	32
Скорость	0,4 мл/мин		
потока			
Температура колонки	55°C		
Длина волны	270 нм		
Объем введения	7 мкл		

Стабильность скрининговой партии 10 мг.

Проба		RRT										TRS, %
		0,33	0,82	0,84	1,42	1,46	1,49	1,50	1,51	1,56	1,66	
АФИ контроль	Исходно	-	0,231	-	0,134	-	0,071	-	-	0,091	0,133	0,66
	Исходно	-	0,230	-	0,134	-	0,071	-	-	0,091	0,133	0,66
АФИ в капсуле	60°C/ относительная влажность 75% - вскрытие на 7-й день	-	0,234	-	0,134	0,103	0,071	-	-	0,094	0,102	0,74
	60°C/ ОВ 75% - 14 дней в открытом виде	-	0,238	0,058	0,130	0,151	0,071	-	-	0,105	0,07	0,82
	Исходно	-	0,220	-	0,136	-	0,072	-	-	0,095	0,130	0,65
10 мг	60 °C/ ОВ 75% - 7 дней в открытом виде	-	0,214	-	0,136	0,263	0,074	-	-	0,108	0,134	0,93
	60 °C/ ОВ 75% - 14 дней в открытом виде	0,046	0,255	0,146	0,130	0,622	0,078	0,157	0,050	0,157	0,134	1,78
	40 °C/ ОВ 75% - 1 мес. в открытом виде	-	0,214	-	0,136	-	-	-	0,073	0,095	0,147	0,67
	40 °C/ ОВ 75% - 1 мес. в	-	0,213	-	0,137	-	-	-	0,073	0,095	0,147	0,67
	закрытом виде											
	50 °C/ ОВ 75% - 1 мес. в открытом виде	-	0,217	-	0,136	-	-	-	0,074	0,099	0,148	0,67
	40 °C/ ОВ 75% - 3 мес. в открытом виде	-	0,282	-	0,136	-	-	-	0,073	0,092	0,143	0,73
	50 °C/ ОВ 75% - 3 мес. в открытом виде	-	0,280	-	0,133	0,101	-	-	0,074	0,094	0,141	0,82

Вывод: прототипическая лекарственная форма химически стабильна в стрессовых условиях при 40°C/75% относительной влажности в открытом виде в течение 3 месяцев.

Биологические примеры

Используемый в настоящем документе термин "биологическая проба" включает без ограничений клеточные культуры или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие текучие среды организма или их экстракты.

Антагонизм рецепторов в биологической пробе полезен для различных целей, которые известны специалисту в данной области. Примеры таких целей включают без ограничений биологические анализы, исследования экспрессии генов и идентификацию биологической мишени.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу лечения путем антагонизма AP у пациента или субъекта, требующего такого лечения, включающему стадию введения указанному пациенту соединения формулы (I) настоящего изобретения или композиции, содержащей указанное соединение.

Активность соединения формулы (I) в качестве антагониста AP или для лечения AP-опосредованного заболевания, расстройства или состояния можно анализировать *in vitro* или *in vivo*.

Оценку эффективности соединений изобретения *in vivo* можно проводить с использованием биологической модели АР-опосредованного заболевания, расстройства или состояния, например, модели грызунов или приматов. Оценка *in vivo* может быть дополнительно определена как анализ андрогензависимого органогенеза (Hershberger) или как модель ксенотрансплантата опухоли. Клеточные анализы можно проводить с использованием, например, клеточной линии, выделенной из ткани, которая экспрессирует либо АР дикого типа, либо мутантный АР. Кроме того, могут быть выполнены биохимические или основанные на механизме анализы, например, анализы транскрипции с использованием очищенного белка, нозерн-блоттинга, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и т. д.

Анализы *in vitro* включают анализы, в которых определяют морфологию клеток, экспрессию белка и/или цитотоксичность, активность ингибирования фермента и/или последующие функциональные последствия обработки клеток соединениями изобретения. Альтернативные или дополнительные анализы *in vitro* могут быть использованы для количественного определения способности ингибитора к связыванию с молекулами белка или нуклеиновой кислоты внутри клетки.

Ингибиторное связывание может быть измерено путем радиоактивного мечения ингибитора перед связыванием, выделения комплекса ингибитора/молекулы-мишени и определения количества связанной радиоактивной метки. Альтернативно или дополнительно связывание ингибитора можно определить, проведя эксперимент по конкуренции, в котором новые ингибиторы инкубируют с очищенными белками или нуклеиновыми кислотами, связанными с известными радиолигандами. Подробные условия иллюстративных систем для анализа соединения формулы (I) настоящего изобретения в качестве антагониста АР приведены в биологических примерах ниже.

Такие анализы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Практикующий специалист в данной области может оценить, что в традиционных анализах могут быть выполнены модификации для разработки эквивалентных или других анализов, которые могут быть использованы для сравнительной оценки активности или других характеристик соединений и/или композиций, как описано в настоящем документе.

Анализы *in vitro*.

Биологический пример 1.

Радиолигандное связывание соединений с АР, ГР и ЭР.

Анализы радиолигандного связывания проводили с клеточными экстрактами и лигандами, как описано ниже. Полная методология содержится в цитируемых публикациях. Значения K_d определяли методом обнаружения неспецифической инкубации.

Рецепторы.

ГР (человеческий) (радиолиганд агониста) клетки IM-9 (цитозоль).

$[^3H]$ дексаметазон 1,5 нМ 1,5 нМ триамцинолон (10 мкМ) 6 ч 4°C сцинтилляционные измерения (Clark, A.F et al. (1996) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 37: 805-813).

ЭР (неселективный) (человеческий) (радиолиганд агониста) клетки MCF-7 (цитозоль).

$[^3H]$ эстрадиол 0,4 нМ 0,2 нМ 17-β-эстрадиол (6 мкМ) 20 ч 4°C сцинтилляционные измерения (Parker, G.J. et al. (2000) J. Biomol. Screen., 5: 77-88).

АР (человеческий) (радиолиганд агониста) клетки LNCaP (цитозоль).

$[^3H]$ метилтриенолон 1 нМ 0,8 нМ миболерон (1 мкМ) 24 ч 4°C сцинтилляционные измерения (Zava, D.T et al. (1979) Endocrinology, 104: 1007-1012).

Результаты выражают в виде доли измеренного специфического связывания в процентах от контрольного специфического связывания $\times 100$ контрольного специфического связывания и в виде доли ингибирования контрольного специфического связывания в процентах $100 - (\text{измеренное специфическое связывание} \times 100) / \text{контрольного специфического связывания}$, полученного в присутствии соединения п.

Значения IC_{50} (концентрация, вызывающая полумаксимальное ингибирование контрольного специфического связывания) и коэффициенты Хилла (пН) определяли нелинейным регрессионным анализом кривых конкуренции, построенных на средних арифметических значениях повторностей с использованием аппроксимации кривой уравнения Хилла.

$$Y = D + [A - D]$$

$$1 + (C/C_{50})^{nH}$$

где Y=специфическое связывание, A=левая асимптота кривой, B=правая асимптота кривой, C=концентрация соединения, $C_{50}=IC_{50}$ и пН=коэффициент уклона.

Этот анализ был выполнен с использованием программного обеспечения, разработанного в программном обеспечении Cerep (ПО Hill) и валидированного путем сравнения с данными, полученными с помощью коммерческого программного обеспечения SigmaPlot® 4.0 для Windows® (© SPSS Inc., 1997 г.).

Константы ингибирования (K_i) рассчитывались с использованием уравнения Ченга-Прусса:

$$K_i = IC_{50} (1 + L/KD),$$

где L=концентрация радиолиганда в анализе, а KD=аффинность радиолиганда к рецептору. Для определения KD используют график Скэтчарда. Полученные в результате данные показаны в табл. 1.

Таблица 1

	АР		ГР		ЭР	
	IC ₅₀ (нМ)	Ki (нМ)	IC ₅₀ (нМ)	Ki (нМ)	IC ₅₀ (нМ)	Ki (нМ)
Соединение 43	6,9	3	> 30 000	Н/с	Н/с	Н/с

Расчет ингибирования связывания с радиолигандом и аффинность определяли с использованием [³H]-метилтриенолона, [³H]-дексаметазона и [³H]-эстрадиола для АР, ГР и ЭР соответственно. Для ЭР невозможно было определить ингибирование или аффинность, и данные не показаны.

АР=андрогенный рецептор, ЭР=эстрогеновый рецептор, ГР=глюкокортикоидный рецептор.

Биологический пример 2.

Анализ антагонизма АР (ДТ или F876L) по гену-репортеру.

Клеточные линии люциферазы LNCaP AP (cs) и LNCaP F876L были получены путем трансдукции каждой клеточной линии (описание получения клеточной линии Joseph JD, Lu N, Qian J, Sensintaffar J, Shao G, Brigham D, Moon M, Maneval EC, Chen I, Darimont B, Hager JH. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509. Cancer Discov 2013; 3:1020-1029) лентивирусной конструкцией с ответным элементом андрогенного рецептора люциферазой светляка при MOI (множественность заражения) 50 в соответствии с инструкциями производителя (Qiagen). Стабильная объединенная популяция клеточной линии была получена с использованием селекции пуромицином (Life Technologies) в количестве 1: 10000 об./об. Приведенный ниже протокол использовали для обеих клеточных линий и для тестирования соединений формулы (I) настоящего изобретения.

Клетки LNCaP выращивали до около 80% конфлюэнтности, удаляли среду и клетки промывали в сбалансированном солевом растворе Хэнкса, после чего отделяли их от планшета 0,05% раствором трипсин-ЭДТА. Клетки снимали, а трипсин нейтрализовали в полной культурной среде CSS (с очищенной на активированном угле сывороткой). CSS поддерживали на клетках в течение 24 ч до анализа, и в это время 5000 клеток/20 мкл высевали в лунки белых/белых 384-луночных планшетов для тканевых культур Greiner и инкубировали дополнительно в течение 1-2 ч при 37°C, 5% CO₂, после чего добавляли 10 мкл 4-кратных растворов тестируемых соединений (соединений, описанных в настоящем документе) или контрольных соединений анализа (все соединения разводили в полной среде, содержащей 10% css). Затем добавляли еще 10 мкл 4-кратного раствора стимулятора агониста R-1881 (реагент для теста на антагонисты) или буфера (тест на агонисты) (все соединения разводили в полной среде, содержащей 10% css). Концентрация стимулятора агониста составляла 400 пикомоль/л для анализа дикого типа (ДТ) и 600 пикомоль/л для анализа F876L. Планшеты, содержащие клетки и соединения настоящего изобретения, инкубировали в течение следующих 20-24 ч при 37°C, 5% CO₂, после чего добавляли 40 мкл/лунка реагента системы анализа люциферазы Steady Glo (Promega, №E2520). Через 1 ч снимали показания люминесценции планшетов на приборе BMG Pherastar.

Стимулятор агониста: R-1881 (метриболол) - агонист.

Контрольный антагонист (низкий контроль): 5-(5-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (WO 2011/103202, пример 19, соединение 129, CAS № 1332390-06-3).

Расчеты и формулы.

Результаты в относительных световых единицах (RLU), собранные на приборе Pherastar, использовали непосредственно для расчета данных.

Доля максимального ингибирования в процентах и показатели ингибирования, рассчитанные для анализов % ингибирования:

$$\frac{(1 - \text{RLU пробы} - \text{среднее значение RLU низкого контроля [10 мкмоль/л контрольного антагониста]})}{(\text{среднее значение RLU высокого контроля [400 пикомоль/л R-1881]} - \text{среднее значение RLU низкого контроля [10 мкмоль/л контрольного антагониста]})} \times 100.$$

% максимального значения для 1 микромоль/л агониста R-1881:

$$\frac{((\text{RLU пробы} - \text{среднее значение RLU низкого контроля [ДМСО/буфер]}) / (\text{среднее значение RLU высокого контроля [1 мкмоль/л R-1881]} - \text{среднее значение RLU низкого контроля [ДМСО/буфер]}) \times 100.$$

Расчеты EC/IC₅₀ были выполнены с использованием расчетных данных RLU и макросов подгонки данных.

Данные были подобраны с использованием методов наименьших квадратов по следующей формуле:

$$Y_{[fit]} = Y_{[low\ compd]} + \frac{(Y_{[high\ compd]} - Y_{[low\ compd]}) * Y_{[compd]}^{Hill}}{Y_{[compd]}^{Hill} + IC50^{Hill}}$$

где Y_[low compd]=значение Y с неактивным соединением;

Y_[high compd]=значение Y с полностью активным эффектором соединения;

Hill=коэффициент Хилла;

EC/IC₅₀=концентрация соединения с 50%-ным эффектом.
Полученные в результате данные показаны в табл. 2.

Таблица 2

	LNCaP-AR-wt ANT		LNCaP-AR-wt AG		LNCaP-AR- F876L ANT		LNCaP-AR- F876L AG	
	pIC50	MAX %Inh	pEC50	MAX %Stim	pIC50	MAX %Inh	pEC50	MAX %Stim
1	6,94	101,3	< 4,82	-0,1	7,07	100,6	< 4,82	0,1
2	6,61	100,6	< 4,82	0,5	6,91	99,9	< 4,82	0,2
3	6,39	97,8	< 4,82	2,2	6,49	98,9	< 4,82	1,8
4	6,46	97,6	< 4,82	1,6	6,68	99,5	< 4,82	0,4
5	6,17	98,8	< 4,82	1,2	6,18	90,3	< 4,82	3,3
6	6,53	99,7	< 4,82	0,3	6,72	98,1	< 4,82	0,9
7	6,54	99,1	< 4,82	0,3	6,87	98,2	< 4,82	2,8
8	5,93	86,6	< 4,82	0,4	5,94	96,0	< 4,82	-0,1
9	5,92	94,2	< 4,82	0,1	6,24	98,4	< 4,82	0,5
10	6,47	101,7	< 4,82	0,5	6,56	100,0	< 4,82	0,9
11	5,72	99,4	< 4,82	2,8	5,98	95,3	< 4,82	2,0
12	6,18	100,6	< 4,82	0,5	6,93	98,5	< 4,82	0,7
13	6,27	100,9	< 4,82	0,5	6,44	98,1	< 4,82	1,0
14	6,25	97,1	< 4,82	0,4	6,63	98,4	< 4,82	0,2
15	6,62	101,4	< 4,82	-0,1	6,72	100,1	< 4,82	1,1
16	5,95	98,8	< 4,82	0,5	6,44	97,5	< 4,82	0,8
17	5,82	98,5	< 4,82	0,3	6,34	100,5	< 4,82	0,1
18	5,65	93,5	< 4,82	0,0	6,00	99,0	< 4,82	0,0
19	6,18	100,9	< 4,82	0,3	6,70	100,6	< 4,82	1,6
20	5,74	93,2	< 4,82	0,2	6,29	97,7	< 4,82	-0,5
21	6,30	80,6	< 4,82	-0,1	6,51	69,9	< 4,82	0,3
22	5,64	95,7	< 4,82	-0,1	5,62	99,0	< 4,82	-0,1
23	6,52	102,2	< 4,82	0,4	6,67	100,8	< 4,82	0,4
24	6,77	101,4	< 4,82	0,6	7,08	100,9	< 4,82	0,5
25	6,79	100,8	< 4,82	0,0	6,99	100,0	< 4,82	0,2
26	7,26	101,1	< 4,82	0,4	7,16	100,1	< 4,82	0,5
27	6,66	100,6	< 4,82	0,0	6,97	100,7	< 4,82	-0,1
28	6,51	101,3	< 4,82	0,2	6,51	99,4	< 4,82	0,8
29	6,05	91,5	< 4,82	1,5	6,40	101,3	< 4,82	3,4

30	6,15	99,7	< 4,82	0,3	7,04	100,6	< 4,82	0,3
31	5,89	80,3	< 4,82	0,3	6,21	87,1	< 4,82	0,1
32	5,67	64,9	< 4,82	0,4	5,95	74,1	< 4,82	-0,1
33	6,15	98,9	< 4,82	0,2	6,41	98,2	< 4,82	2,8
34	5,48	82,7	< 4,82	-0,4	5,90	89,7	< 4,82	0,2
35	6,04	100,0	< 4,82	0,2	6,43	99,5	< 4,82	0,3
36	6,12	100,4	< 4,82	-0,2	6,20	99,1	< 4,82	1,0
37	5,90	99,8	< 4,82	0,1	6,39	99,5	< 4,82	0,0
38	6,15	100,7	< 4,82	0,0	6,49	99,9	< 4,82	0,3
39	6,17	100,5	< 4,82	0,9	6,61	101,3	< 4,82	-0,1
40	6,27	97,6	< 4,82	0,2	6,00	96,0	< 4,82	1,5
41	6,37	99,3	< 4,82	0,1	6,59	99,9	< 4,82	0,1
42	6,21	100,2	< 4,82	0,2	6,51	99,9	< 4,82	0,2
43	7,27	101,1	< 4,82	-0,1	7,43	100,0	< 4,82	0,1
44	7,12	98,8	< 4,82	0,7	7,43	100,8	< 4,82	0,1
45	5,52	92,9	< 4,82	-0,3	5,90	99,2	< 4,82	0,0
46	6,66	100,9	< 4,82	1,1	6,96	97,6	< 4,82	0,3
47	6,50	100,5	< 4,82	0,7	6,84	100,2	< 4,82	0,5
48	6,45	101,6	< 4,82	0,0	6,69	100,3	< 4,82	0,2
49	6,98	100,7	< 4,82	0,3	7,25	99,5	< 4,82	0,4
50	7,79	100,9	< 4,82	0,1	8,06	98,0	< 4,82	1,4
51	7,27	98,0	< 4,82	2,3	7,61	100,6	< 4,82	1,7
52	6,76	98,3	< 4,82	2,8	7,36	98,9	< 4,82	0,8
53	6,91	101,7	< 4,82	0,4	7,34	100,0	< 4,82	0,1
54	7,09	100,7	< 4,82	1,3	7,03	97,1	< 4,82	0,7
55	7,14	103,5	< 4,82	0,6	7,39	101,1	< 4,82	0,5
56	6,20	84,5	< 4,82	0,4	6,17	85,2	< 4,82	0,1
57	6,31	100,3	< 4,82	0,3	6,70	99,1	< 4,82	0,3
58	7,06	101,1	< 4,82	0,0	7,03	98,1	< 4,82	1,0
59	6,87	101,9	< 4,82	0,0	7,25	100,5	< 4,82	0,1
60	7,64	99,2	< 4,82	0,8	8,02	98,1	< 4,82	0,6
61	7,53	99,2	< 4,82	0,4	7,44	98,8	< 4,82	0,3
62	7,42	100,0	< 4,82	0,5	7,57	98,4	< 4,82	0,2
63	7,09	101,6	< 4,82	0,0	7,16	100,6	< 4,82	0,1

64	7,30	100,9	< 4,82	-0,2	7,33	100,5	< 4,82	0,1
65	8,14	100,7	< 4,82	0,4	8,07	99,3	< 4,82	0,4
66	7,31	99,0	< 4,82	0,5	7,34	95,5	< 4,82	0,9
67	7,37	99,6	< 4,82	0,4	7,33	97,4	< 4,82	0,7
68	7,40	100,9	< 4,82	0,6	7,76	99,7	< 4,82	0,4
69	6,94	100,9	< 4,82	0,2	7,16	98,9	< 4,82	0,1
70	7,47	98,8	< 4,82	0,8	7,41	97,1	< 4,82	3,6
71	6,99	100,6	< 4,82	0,2	6,75	98,3	< 4,82	0,5
72	6,56	100,8	< 4,82	-0,1	6,76	100,3	< 4,82	0,0
73	6,30	100,6	< 4,82	1,0	6,65	97,6	< 4,82	0,5
74	7,14	100,2	< 4,82	0,2	7,67	98,1	< 4,82	1,5
75	6,83	102,1	< 4,82	0,2	7,05	100,7	< 4,82	0,1
76	7,03	102,5	< 4,82	0,6	6,85	97,5	< 4,82	2,2
77	7,43	101,5	< 4,82	0,2	7,51	100,1	< 4,82	0,3
78	7,03	100,8	< 4,82	1,2	7,64	100,0	< 4,82	0,0
79	8,17	101,3	< 4,82	1,2	8,09	98,5	< 4,82	1,3
80	7,60	102,2	< 4,82	0,6	7,95	100,0	< 4,82	0,1
81	7,55	102,1	< 4,82	0,4	7,77	101,1	< 4,82	0,1
82	6,81	98,7	< 4,82	0,4	7,00	97,5	< 4,82	0,8
83	6,64	101,5	< 4,82	-0,2	6,89	99,0	< 4,82	0,2
84	6,28	100,6	< 4,82	0,2	7,09	101,0	< 4,82	0,1
85	6,46	88,3	< 4,82	-0,1	6,37	85,8	< 4,82	0,6
86	6,91	100,4	< 4,82	0,0	7,12	99,7	< 4,82	0,1
87	6,92	100,9	< 4,82	0,1	7,09	100,2	< 4,82	0,1
88	7,13	101,8	< 4,82	0,4	7,48	99,5	< 4,82	0,4
89	7,17	101,2	< 4,82	0,2	7,26	98,4	< 4,82	3,3
90	7,05	99,7	< 4,82	0,6	7,17	99,3	< 4,82	0,9
91	7,33	98,3	< 4,82	0,6	7,49	98,6	< 4,82	0,4
92	7,11	101,4	< 4,82	0,3	7,22	98,2	< 4,82	0,5
93	6,77	104,9	< 4,82	0,5	7,34	101,8	< 4,82	0,2
94	6,78	101,3	< 4,82	0,8	7,15	100,9	< 4,82	0,2
95	6,95	101,0	< 4,82	0,1	7,35	99,7	< 4,82	0,3
96	6,90	100,5	< 4,82	0,9	7,13	99,9	< 4,82	0,4
97	7,26	102,2	< 4,82	0,0	7,60	99,9	< 4,82	0,2

98	7,33	101,3	< 4,82	0,3	7,68	100,2	< 4,82	0,1
99	6,76	100,7	< 4,82	0,5	7,14	99,7	< 4,82	0,2
100	6,79	100,5	< 4,82	0,1	7,23	98,9	< 4,82	0,5
101	6,81	102,2	< 4,82	0,3	6,91	98,3	< 4,82	0,7
102	7,10	99,7	< 4,82	0,4	7,31	99,6	< 4,82	0,3
103	7,02	102,8	< 4,82	0,0	6,66	98,0	< 4,82	2,0
104	7,16	101,4	< 4,82	0,5	7,38	99,6	< 4,82	0,7
105	6,91	100,3	< 4,82	0,1	7,18	97,6	< 4,82	0,8
106	6,76	102,2	< 4,82	0,1	6,66	99,7	< 4,82	0,7
107	7,64	100,8	< 4,82	0,5	7,61	97,5	< 4,82	1,9
108	5,78	98,3	< 4,82	0,7	5,99	94,8	< 4,82	0,2
109	5,55	96,1	< 4,82	0,0	5,87	98,8	< 4,82	0,2
110	6,88	101,1	< 4,82	0,3	7,04	100,3	< 4,82	0,2
111	6,88	101,2	< 4,82	0,8	6,93	100,8	< 4,82	0,4
112	6,57	102,0	< 4,82	0,3	6,55	100,0	< 4,82	0,2
113	6,35	89,0	< 4,82	0,3	6,26	83,6	< 4,82	1,8
114	5,57	101,8	< 4,82	-0,1	5,99	101,1	< 4,82	0,3
115	6,24	87,0	< 4,82	-0,1	6,54	104,2	< 4,82	0,1
116	5,96	102,2	< 4,82	0,5	6,01	101,8	< 4,82	0,8
117	7,01	102,3	< 4,82	0,0	6,95	99,4	< 4,82	0,9
118	6,31	101,3	< 4,82	0,1	6,17	93,7	< 4,82	0,8
119	6,27	102,0	< 4,82	0,1	6,71	100,1	< 4,82	2,7
120	6,70	100,2	< 4,82	0,2	6,47	100,6	< 4,82	1,1
121	6,86	97,9	< 4,82	-0,1	6,89	99,8	< 4,82	0,5
122	6,55	98,0	< 4,82	0,3	6,55	96,4	< 4,82	0,7
123	5,64	103,0	< 4,82	0,3	6,03	101,6	< 4,82	0,2
124	6,94	103,0	< 4,82	0,3	7,40	102,6	< 4,82	0,5
125	5,57	99,5	< 4,82	0,6	5,80	98,1	< 4,82	0,0
126	6,56	100,7	< 4,82	0,2	6,69	100,5	< 4,82	0,8
127	6,23	101,9	< 4,82	0,5	6,37	101,8	< 4,82	0,4
128	5,97	100,7	< 4,82	0,2	6,33	100,7	< 4,82	0,3
129	7,11	101,6	< 4,82	0,9	7,44	100,3	< 4,82	0,1
130	6,46	100,2	< 4,82	0,2	6,31	100,5	< 4,82	0,2
131	6,23	100,9	< 4,82	-0,1	6,15	97,9	< 4,82	0,3

132	6,43	100,8	< 4,82	0,5	6,83	98,7	< 4,82	0,9
133	5,80	98,3	< 4,82	0,7	6,01	99,0	< 4,82	0,6
134	6,12	102,7	< 4,82	0,6	6,47	104,3	< 4,82	0,1
135	6,41	104,2	< 4,82	0,1	6,81	102,4	< 4,82	-0,1
136	6,88	104,8	< 4,82	-0,1	6,90	102,1	< 4,82	0,3
137	7,31	102,3	< 4,82	0,3	7,08	98,7	< 4,82	0,9
138	6,37	103,2	< 4,82	-0,1	6,57	100,1	< 4,82	0,1
139	6,23	101,7	< 4,82	1,2	6,29	99,8	< 4,82	0,1
140	6,00	99,9	< 4,82	0,3	6,47	99,5	< 4,82	0,0
141	6,30	84,9	< 4,82	-0,1	6,51	66,8	< 4,82	0,0
142	6,95	100,9	< 4,82	-0,2	6,93	99,0	< 4,82	0,8
143	5,87	102,7	< 4,82	-0,2	6,45	101,0	< 4,82	0,4
144	5,96	98,3	< 4,82	0,3	6,44	99,9	< 4,82	0,6
145	6,75	101,1	< 4,82	0,5	6,52	98,8	< 4,82	1,8
146	7,00	102,6	< 4,82	0,1	7,21	101,1	< 4,82	-0,1
147	6,65	102,2	< 4,82	-0,1	6,68	100,7	< 4,82	-0,1
148	6,52	100,9	< 4,82	0,1	6,90	101,0	< 4,82	0,6
149	7,09	99,8	< 4,82	0,5	6,98	97,9	< 4,82	1,5
150	6,31	102,2	< 4,82	0,4	6,61	103,0	< 4,82	-0,2
151	6,63	105,9	< 4,82	0,0	6,84	103,7	< 4,82	-0,1
152	6,38	101,1	< 4,82	0,2	6,37	99,9	< 4,82	0,1
153	6,40	100,6	< 4,82	0,1	6,47	100,2	< 4,82	-0,1
154	6,33	102,2	< 4,82	-0,1	6,57	100,4	< 4,82	-0,1
155	6,52	97,4	< 4,82	1,1	6,66	98,0	< 4,82	2,6
156	6,55	100,3	< 4,82	1,0	6,75	101,2	< 4,82	0,9
157	6,14	102,5	< 4,82	-0,2	6,30	99,8	< 4,82	0,0
158	6,50	100,2	< 4,82	0,3	6,37	95,6	< 4,82	2,3
159	5,87	100,3	< 4,82	0,2	6,51	100,0	< 4,82	0,2
160	5,91	103,1	< 4,82	0,1	6,15	101,0	< 4,82	0,0
161	5,98	97,2	< 4,82	0,2	6,33	99,3	< 4,82	0,3
162	6,49	96,4	< 4,82	-0,1	6,80	99,2	< 4,82	0,0
163	6,14	100,1	< 4,82	0,4	6,54	99,3	< 4,82	0,1
164	6,27	101,6	< 4,82	0,3	6,53	101,0	< 4,82	0,0
165	6,49	101,1	< 4,82	0,2	6,50	100,0	< 4,82	0,0

166	6,48	102,3	< 4,82	0,2	6,70	101,1	< 4,82	0,1
167	6,08	100,9	< 4,82	-0,2	6,54	101,5	< 4,82	0,0
168	7,02	101,1	< 4,82	0,0	6,84	99,3	< 4,82	0,8
169	6,73	99,6	< 4,82	0,2	6,95	100,4	< 4,82	0,2
170	6,23	101,3	< 4,82	0,2	6,51	101,7	< 4,82	0,1
171	6,45	101,3	< 4,82	0,2	6,80	100,8	< 4,82	0,1
172	6,47	99,2	< 4,82	0,2	6,76	100,5	< 4,82	-0,1
173	6,36	100,0	< 4,82	0,4	6,73	100,4	< 4,82	0,1
174	6,39	101,5	< 4,82	0,0	6,66	100,9	< 4,82	0,1
175	6,57	100,8	< 4,82	0,1	6,85	100,7	< 4,82	0,0
176	6,32	104,2	< 4,82	0,3	6,57	101,3	< 4,82	0,1
177	6,28	102,1	< 4,82	0,2	6,34	100,0	< 4,82	0,4
178	6,76	103,8	< 4,82	0,3	6,63	102,3	< 4,82	0,0
179	5,91	100,2	< 4,82	-0,2	6,33	100,6	< 4,82	-0,2
180	6,66	106,5	< 4,82	0,2	7,01	103,8	< 4,82	0,2
181	6,47	96,8	< 4,82	1,9	6,80	101,9	< 4,82	0,3
182	6,26	103,2	< 4,82	0,0	6,72	102,0	< 4,82	0,1
183	6,29	100,4	< 4,82	0,3	6,56	100,9	< 4,82	-0,1
184	6,09	100,5	< 4,82	0,2	6,35	99,6	< 4,82	0,4
185	6,15	102,1	< 4,82	0,2	6,37	101,5	< 4,82	0,8
186	5,50	99,8	< 4,82	0,1	5,65	100,0	< 4,82	0,0
187	5,90	100,7	< 4,82	0,3	6,29	100,9	< 4,82	0,2
188	6,66	103,9	< 4,82	-0,2	6,77	103,7	< 4,82	0,3
189	7,16	100,3	< 4,82	0,0	7,09	99,1	< 4,82	1,7
190	5,52	95,3	< 4,82	-0,1	5,78	97,4	< 4,82	0,1
191	5,86	99,4	< 4,82	-0,2	5,95	99,8	< 4,82	0,0
192	5,80	100,6	< 4,82	0,0	6,16	101,7	< 4,82	0,1
193	6,64	100,6	< 4,82	0,1	6,72	101,4	< 4,82	0,4
194	6,81	103,2	< 4,82	-0,3	6,73	103,4	< 4,82	0,4
195	6,73	101,7	< 4,82	0,0	6,76	100,2	< 4,82	0,6
196	6,23	100,3	< 4,82	-0,2	6,36	99,9	< 4,82	0,2
197	5,97	99,3	< 4,82	0,1	6,35	100,6	< 4,82	0,3
198	6,25	101,8	< 4,82	0,1	6,25	102,4	< 4,82	0,1
199	5,79	88,9	< 4,82	-0,2	5,82	102,4	< 4,82	0,9

037753

200	6,15	99,6	< 4,82	0,4	6,10	99,1	< 4,82	0,5
201	6,45	100,8	< 4,82	-0,3	6,67	100,6	< 4,82	0,0
202	5,96	101,9	< 4,82	-0,1	6,22	100,7	< 4,82	0,0
203	6,05	102,5	< 4,82	-0,1	6,25	100,4	< 4,82	0,0
204	5,61	101,7	< 4,82	0,1	5,71	99,7	< 4,82	0,0
205	5,96	101,1	< 4,82	-0,1	6,15	100,0	< 4,82	0,1
206	6,07	101,4	< 4,82	0,1	6,21	99,3	< 4,82	0,1
207	6,39	100,9	< 4,82	0,0	6,42	100,3	< 4,82	0,0
208	6,06	103,0	< 4,82	0,0	5,99	101,3	< 4,82	0,0
209	6,34	99,0	< 4,82	-0,1	6,38	100,3	< 4,82	0,0
210	5,93	102,4	< 4,82	0,1	5,96	100,1	< 4,82	0,1
211	5,98	101,0	< 4,82	0,5	6,44	100,8	< 4,82	0,1
212	6,87	101,8	< 4,82	0,2	6,48	96,1	< 4,82	1,5
213	6,26	101,8	< 4,82	0,2	6,55	100,4	< 4,82	0,1
214	6,54	100,4	< 4,82	0,3	6,66	99,9	< 4,82	0,0
215	6,46	101,3	< 4,82	0,0	6,62	100,9	< 4,82	0,1
216	5,79	98,8	< 4,82	0,1	5,83	98,7	< 4,82	0,0
217	6,43	102,4	< 4,82	0,4	6,45	100,5	< 4,82	0,1
218	5,93	101,7	< 4,82	0,0	6,04	99,6	< 4,82	0,1
219	6,43	101,9	< 4,82	0,3	6,46	100,7	< 4,82	0,2
220	6,13	101,5	< 4,82	0,1	6,23	100,7	< 4,82	0,1
221	6,05	101,1	< 4,82	-0,1	6,23	100,5	< 4,82	0,1
222	6,89	99,6	< 4,82	2,3	7,09	99,6	< 4,82	0,2
223	6,43	100,7	< 4,82	0,5	6,64	100,0	< 4,82	0,4
224	5,75	101,2	< 4,82	0,0	5,83	100,0	< 4,82	0,1
225	6,47	101,1	< 4,82	0,4	6,68	100,3	< 4,82	0,5
226	7,22	101,0	< 4,82	0,4	7,44	100,5	< 4,82	0,2
227	6,29	101,8	< 4,82	-0,2	6,38	100,5	< 4,82	0,1
228	6,68	102,5	< 4,82	-0,2	6,94	101,3	< 4,82	0,1
229	6,58	101,3	< 4,82	0,0	6,89	100,7	< 4,82	0,0
230	5,92	103,8	< 4,82	0,5	5,84	101,5	< 4,82	-0,1
231	6,20	99,3	< 4,82	0,9	6,23	99,2	< 4,82	0,7
232	6,40	102,7	< 4,82	-0,1	6,43	101,2	< 4,82	0,2
233	6,62	108,4	< 4,82	-0,2	6,73	103,2	< 4,82	0,0

234	6,32	100,1	< 4,82	0,1	6,59	101,6	< 4,82	0,0
235	5,97	100,9	< 4,82	0,2	6,25	100,8	< 4,82	0,1
236	6,34	102,6	< 4,82	0,6	6,57	101,0	< 4,82	0,2
237	6,08	103,5	< 4,82	0,4	6,33	100,4	< 4,82	0,1
238	5,85	101,4	< 4,82	0,0	6,09	100,8	< 4,82	0,1
239	6,22	102,8	< 4,82	-0,1	6,46	101,6	< 4,82	0,2
240	6,34	105,9	< 4,82	1,0	6,65	105,0	< 4,82	0,0
241	6,65	103,1	< 4,82	-0,1	6,80	103,0	< 4,82	1,1
242	6,25	99,9	< 4,82	0,1	6,61	104,1	< 4,82	-0,1
243	5,79	100,7	< 4,82	0,2	6,46	100,2	< 4,82	0,7
244	6,19	98,7	< 4,82	0,2	6,61	101,3	< 4,82	-0,5
245	6,32	99,3	< 4,82	0,0	6,82	101,5	< 4,82	0,5
246	5,95	0,0	< 4,82	0,1	5,94	99,5	< 4,82	0,2
247	6,00	0,0	< 4,82	-0,1	5,92	99,4	< 4,82	0,2
248	6,38	0,0	< 4,82	0,0	6,43	101,5	< 4,82	0,4
249	6,39	0,0	< 4,82	0,0	6,50	103,4	< 4,82	0,0
250	5,93	0,0	< 4,82	0,0	6,01	101,1	< 4,82	0,1
251	6,54	0,0	< 4,82	-0,1	6,76	101,0	< 4,82	0,1
252	6,39	0,0	< 4,82	-0,1	6,08	100,3	< 4,82	-0,1
253	5,76	0,0	< 4,82	0,4	6,08	100,1	< 4,82	0,1
254	6,05	0,0	< 4,82	-0,1	6,15	99,3	< 4,82	0,4
255	5,60	94,7	< 4,82	0,4	5,56	99,0	< 4,82	0,1
256	5,32	95,9	< 4,82	0,4	5,87	96,8	< 4,82	0,6

В рамках настоящего документа:

pIC_{50} определяют как $-\log_{10}(IC_{50}/\text{выраженная в [моль]})$.

pEC_{50} определяют как $-\log_{10}(EC_{50}/\text{выраженная в [моль]})$.

$MAX \%Inh$ определяют как максимальный % ингибирования контрольного отклика R1881, наблюдаемый для соединения в исследуемом диапазоне концентраций.

$MAX \%Stim$ определяют как максимальный % стимуляции (реакции агониста), наблюдаемый для соединения в исследуемом диапазоне концентраций.

LNCaP-AR-wt ANT относится к анализу по гену-репортеру с использованием клеток LNCaP, стабильно трансфицированных лентивирусной конструкцией элемента андрогенного ответа люциферазы светляка и андрогенного рецептора дикого типа (AR-wt) в режиме определения антагониста.

LNCaP-AR-wt AG относится к анализу по гену-репортеру с использованием клеток LNCaP, стабильно трансфицированных лентивирусной конструкцией элемента андрогенного ответа люциферазы светляка и андрогенного рецептора дикого типа (AR-wt) в режиме определения агониста.

LNCaP-AR-F876L ANT относится к анализу по гену-репортеру с использованием клеток LNCaP, стабильно трансфицированных лентивирусной конструкцией элемента андрогенного ответа люциферазы светляка и мутантного андрогенного рецептора F876L (AR-F876L) в режиме определения антагониста.

LNCaP-AR-F876L AG относится к анализу по гену-репортеру с использованием клеток LNCaP, стабильно трансфицированных лентивирусной конструкцией элемента андрогенного ответа люциферазы светляка и мутантного андрогенного рецептора F876L (AR-F876L) в режиме определения агониста.

Биологический пример 3.

AR в клеточном Вестерн-анализе.

Клетки LNCaP (8000/лунка) высевали в среду RPMI, содержащую 10% сыворотку, очищенную на древесном угле с декстраном, в планшеты, покрытые поли-6-лизином. Через 24 ч клетки обрабатывали от 30 мкмоль/л до 0,0003 мкмоль/л соединения. Через 20 ч после добавления соединения клетки фиксировали (30% формальдегид в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБ)) в течение 20 мин. Клетки пермеабилizировали в ФСБ/0,1% Triton (50 мкл/лунка, три раза по 5 мин каждого) и блокировали блокирующим буфером LiCor (50 мкл/лунка, 90 мин). Затем лунки инкубировали в течение ночи при 4°C с кроличьим IgG антителом к андрогенному рецептору (AR-N20, антитело Santa Cruz), разведенным 1:1000 в блокирующем буфере LiCor/0,1% Tween-20. Лунки промывали 0,1% Tween-20/ФСБ (50 мкл/лунка, 5 мин каждый), а затем инкубировали в растворе козьего антикроличьего антитела IRDye[™]>800CW (1:1000) и красителя ДНК DRAQ5 (1:100000 для исходного раствора 5 ммоль/л), разведенном в растворе 0,2% Tween-20/0,01% додецилсульфат натрия/блокирующий буфер LiCor, в темном месте (90 мин). Клетки промывали (50 мкл/лунка, 5 мин каждый) в 0,1% Tween-20/ФСБ. Буфер для промывки удаляли, а планшеты считывали с помощью прибора Odyssey LiCor.

Биологический пример 4.

Анализ локализации LNCaP AP.

Клетки LNCaP размножали в среде RPMI с 10% фетальной сывороткой крупного рогатого скота (FBS) во флаконах T150. Клетки отсоединяли 0,25% раствором трипсина, промывали в полной среде, центрифугировали (300 д, 3 мин), и супернатант отсасывали. Клетки ресуспендировали в среде RPMI, не содержащей феноловый красный, с 1% -ной сывороткой, очищенной на древесном угле (CSS), и подсчитывали с использованием счетчика ViCELL (Beckman-Coulter). Три миллиона клеток в 7 мл RPMI CSS высевали в чашки Петри диаметром 100 мм и инкубировали в течение ночи при 37°C 5% CO₂. На следующее утро готовили разведения соединений в среде RPMI CSS с использованием исходных растворов 50 ммоль/л и добавляли непосредственно к клеткам до получения конечной концентрации 10 мкМ. Чашки помещали в инкубатор на 4 ч. Через 4 ч клетки отсоединяли с помощью скребков для клеток, и раствор среды/клеток центрифугировали, супернатант отсасывали и впоследствии промывали буфером для промывки клеток (Protein Simple). Гранулы хранили при -80°C или сразу обрабатывали с использованием набора реагентов для фракционирования субклеточных белков культивируемых клеток (Subcellular Protein Fractionation Kit for Cultured Cells) (Thermo-Fisher). Фракции, полученные из этого набора, хранили при -80°C. Позже определяли концентрацию белка в пробах с использованием набора реагентов для анализа BCA (Thermo-Fisher) и фракции лизатов, нормированные до 0,6 мг/мл. Анализ лизатов выполняли на платформе Wes Simple Western (ProteinSimple). Данные анализировали, нормализовали по суммарному AP и наносили на график в программе GraphPad Prism. Для статистического анализа использовали дисперсионный анализ с критерием Тьюки для множественных сравнений.

Соединение	Ингибирование транслокации
43	50%

Биологический пример 5.

Анализ AP методом поляризации флуоресценции (ФП).

Соединение формулы (I) можно развести до 2-кратной конечной желаемой концентрации в буферном растворе Green Assay Buffer для AP (конечная концентрация ДМСО: 0,6%). Краситель Fluormone AL Green и лиганд-связывающий домен AP крысы разводили до 2-кратной конечной желаемой концентрации (Fluormone: 2 наномоль/л, LBD AP: 50 наномоль/л) в буфере AR Green Assay, содержащем 2 мМ ди-тиотрейтол (ДТТ). Раствор LBD AP/Fluormone добавляли во все лунки 384-луночного черного планшета (10 мкл/лунка). К раствору LBD AP/Fluormone можно было добавлять соединение формулы (I) (10 мкл/лунка). Планшет инкубировали в течение 4 ч в темном месте. Поляризацию флуоресценции каждой лунки измеряли с использованием длины волны возбуждения 485 нм и длины волны испускания 530 нм.

Биологический пример 6.

Анализ жизнеспособности клеток рака предстательной железы - VCaP.

Клетки VCaP подсчитывали и высевали в черные 384-луночные планшеты с прозрачным дном в концентрации 125000 клеток на 1 мл в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), не содержащей феноловый красный и содержащей 10%-ную сыворотку, очищенную на древесном угле. Добавляли 16 мкл суспензии на лунку и инкубировали в течение 48 ч, чтобы клетки могли прикрепиться. Через 48 ч к клеткам добавляли каждое серийно полулогарифмически разведенное по 12 точкам соединение в 16 мкл при конечной концентрации от 100 до 0,0003 мкмоль/л. Анализ соединений формулы (I) также выполняли в режиме определения антагонистов с использованием 30 мкмоль/л R1881, в котором к клеткам добавляли 8 мкл соединения, а затем 8 мкл R1881. После 5 дней инкубации при 37°C к клеткам добавляли 16 мкл CellTiter-Glo (Promega) и определяли относительные единицы люминесценции (RLU) каждой лунки с помощью прибора Envision. Для каждой пробы определяли процент стимуляции и % ингибирования и строили график с помощью программы GraphPad Prism. Полученные в результате данные показаны в табл. 3.

Таблица 3

Соединение	IC ₅₀ (нМ)
43	270

Биологический пример 7.

Анализ пролиферации LNCaP.

Клетки LNCaP размножали в среде RPMI с 10% фетальной сывороткой крупного рогатого скота (FBS) во флаконах T150. Клетки отсоединяли 0,25% раствором трипсина, промывали в полной среде, центрифугировали (300 д, 3 мин), и супернатант отсасывали. Клетки ресуспендировали в среде RPMI, не содержащей феноловый красный, с 1% -ной сывороткой, очищенной на древесном угле (CSS), и подсчитывали с использованием счетчика ViCELL (Beckman-Coulter). 7500 клеток добавляли в каждую лунку 384-луночного планшета с белым оптическим дном и инкубировали в течение 2 дней при 37°C 5% CO₂. Разведения соединений готовили в среде RPMI CSS с использованием исходных растворов 50 ммоль/л и добавляли к клеткам либо отдельно (режим определения агониста), либо в комбинации с 0,1 наномоль/л

R1881 (режим определения антагониста). Планшеты инкубировали в течение 4 дней с последующим добавлением реагента CellTiter-Glo из набора реагентов для люминесцентного определения жизнеспособности клеток (Luminescent Cell Viability kit) (Promega). Планшеты помещали на шейкер при 3000 об/мин в течение 10 мин и впоследствии считывали на считывающем устройстве для планшетов Envision (Perkin Elmer) с использованием настроек по умолчанию для анализа люминесценции. Данные анализировали, нормировали по стимуляции 0,1 наномоль/л R1881 и наносили на график в программе GraphPad Prism. Полученные в результате данные показаны в табл. 4.

Таблица 4

Соединение	IC ₅₀ (нМ)	
	LNCaP WT	LNCaP F876L
43	435	197

Биологический пример 8.

Транскрипционные анализы по гену-репортеру люциферазы (ДТ и мутантный AP).

Клетки HepG2 поддерживали в минимальной эссенциальной среде Игла (EMEM) с добавлением 10% FBS. За день до трансфекции среду заменяли средой EMEM с 10% CSS. Клетки во флаконах T-150 транзитивно трансфицировали с использованием 120 мкл реагента Lipofectamine 2000 (Life Technologies), 30 мкг мутантной кДНК (экспрессионный вектор) - тестируемая мутантная кДНК содержала мутации L701H, T877A, W741C и H874Y - и 40 мкг 4X ARE-Luciferase (вектор-репортер) в оптимизированной минимальной эссенциальной среде (OptiMEM) и инкубировали флаконы в течение ночи. Впоследствии клетки трипсинизировали, подсчитывали и ресуспендировали при 500000 клеток/мл. Для режима определения агониста соединения формулы (I) серийно разводили и добавляли 50 мкл соединения на лунку. В каждую лунку добавляли 50 мкл клеток и инкубировали в течение 48 ч. Для режима определения антагониста к разведенным соединениям добавляли R1881 в конечной концентрации 90 пикомоль/л и инкубировали в течение 48 ч. Затем планшеты анализировали с использованием реагента SteadyGlo и считывали на приборе Envision. Процент стимуляции и ингибирования определяли и анализировали с использованием GraphPad Prism. Полученные в результате данные показаны в табл. 5.

Таблица 5

Сводные данные IC₅₀ антагонистической активности и EC₅₀ агонистической активности для соединений формулы (I) в анализах мутантного AP по гену-репортеру

Антагонизм; IC ₅₀ мкМ [% E _{max}]				
Конструкция AP				
Соединение	L701H	T877A	W741C	H874Y
43	10 [90%]	6,81 [80%]	12,3 [85%]	16,8 [80%]
Агонизм; EC ₅₀ мкМ [% E _{max}]				
Конструкция AP				
Соединение	L701H	T877A	W741C	H874Y
43	НО [0%]	2,29 [10%]	2,83 [0%]	НО [0%]

Агонизм F876L был очевиден при 3 и 10 мкмоль/л (5%), но отсутствовал при 30 мкмоль/л.

Приведены сводные данные антагонистических (IC₅₀) и агонистических (EC₅₀) значений для каждой из кДНК AP, используемых в анализах по гену-репортеру.

Все значения рассчитаны относительно активности индуцированной R1881 активности адрогенного рецептора (n≥3). Также указаны максимальное ингибирование и степень индукции андрогензависимой передачи сигнала (%).

Биологический пример 9.

Анализы связывания ДНК AR-VP16.

Клетки HepG2 поддерживали в минимальной эссенциальной среде Игла (EMEM) с добавлением 10% FBS. За день до трансфекции среду заменяли средой EMEM с 10% CSS. Клетки во флаконах T-150 транзитивно трансфицировали с использованием 120 мкл реагента Lipofectamine 2000 (Life Technologies), 24,5 мкг AP-VP16 или F876L-VP16 (экспрессионный вектор) и 49 мкг 4X ARE-Luciferase (вектор-репортер) в среде OptiMEM и инкубировали флаконы в течение ночи. Впоследствии клетки трипсинизировали, подсчитывали и ресуспендировали при 500000 клеток/мл. Для режима определения агониста соединения последовательно разводили и добавляли 50 мкл соединения на лунку. В каждую лунку добавляли 50 мкл клеток и инкубировали в течение 48 ч. Для режима определения антагониста в планшет добавляли R1881 в конечной концентрации 90 пикомоль/л (VP16 AP) или 1 наномоль/л (VP16 F876L) и инкубировали в течение 48 ч. Затем планшеты анализировали с использованием реагента SteadyGlo и считывали на приборе Envision. Процент стимуляции и ингибирования определяли и анализировали с использованием GraphPad Prism. Полученные в результате данные показаны в табл. 6.

Таблица 6

Соединение	IC ₅₀ (нМ)	
	VP16 дикого типа	VP16 F876L
43	7750	15

Агонизма связывания ДНК не наблюдали.

Биологический пример 10.

Радиолигандный анализ связывания антагониста ГАМК-регулируемого канала Cl⁻.

Анализ регулируемого гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) канала проводили в системе CEREP описанным ниже способом. Мембранные гомогенаты коры головного мозга (120 мкг белка) инкубировали в течение 120 мин при 22°C с 3 наномоль/л [³⁵S]-трет-бутилбикарбонфосфоната (TBPS) в отсутствие или в присутствии тестируемого соединения в буфере, содержащем 50 мМ Na₂HPO₄/KH₂PO₄ (pH 7,4) и 500 мМ NaCl. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 20 мкмоль/л пикротоксина. После инкубации пробы быстро фильтровали под вакуумом через фильтры из стекловолокна (GF/B, Packard), предварительно смоченные в 0,3% растворе полиэтиленimina (ПЭИ), и несколько раз промывали ледяным 50 мМ буфером трис-HCl с использованием харвестера клеток на 96 проб (Unifilter, Packard). Фильтры высушивали, затем подсчитывали радиоактивность в сцинтилляционном счетчике (Topcount, Packard) с использованием сцинтилляционной смеси (Microscint 0, Packard). Результаты выражали в виде доли ингибирования специфического связывания контрольного радиолиганда в процентах. Стандартное соединение сравнения представляет собой пикротоксинин, который тестировали в каждом эксперименте в нескольких концентрациях для получения кривой конкуренции, на основании которой рассчитывали его IC₅₀. В этом анализе приведенные ниже репрезентативные соединения, раскрытые в настоящем документе, обладали зарегистрированной активностью при концентрации одной точки 10 мкмоль/л в анализе связывания ГАМК-регулируемого канала Cl⁻. Полученные в результате данные показаны в табл. 7.

Таблица 7

№ соединения	рГАМК-регулируемый канал Cl ⁻ %inh @10
	мкМ
1	6,3
2	1,6
23	4,8
24	25,4
25	1,4
26	21,6
29	39,9
30	53,6
31	79,0
33	99,2
34	91,2
35	49,9
36	96,2
37	18,8
38	69,2
39	86,2
40	67,5
41	20,4
43	1,9, 28 (n=2)
44	-0,5
48	37,2
49	86,4
50	13,2
52	13,1
53	52,4
54	93,0
55	100,0
58	88,1
59	16,0

60	91,5
61	26,1
62	61,0
63	13,0
64	5,8
65	67,2
66	83,0
67	53,4
68	34,9
69	77,5
70	9,2
71	82,1
72	20,0
73	80,1
74	13,9
75	-32,5
76	85,4
77	53,8
78	3,8
79	11,5
80	33,7
81	28,8
82	36,7
83	20,5
84	21,9
86	15,3
87	-14,8
88	49,7
90	20,8
91	36,7
92	73,4
93	74,4
94	91,0
95	26,5

96	26,5
97	4,0
98	-7,6
100	2,3
101	83,9
102	52,1
103	82,7
104	98,9
105	23,9
106	87,1
107	87,2
108	17,1
109	20,6
111	2,8
112	99,1
115	40,0
119	43,1
129	64,0
131	97,4
133	-8,5
135	99,6
138	35,6
141	56,1
144	42,3
148	77,3
149	35,4
152	15,1
154	-22,2
161	77,9
162	48,5
169	80,8
172	94,9
174	94,9
175	25,6
180	36,7
181	26,0
183	37,9
189	90,4
191	47,9
195	94,2
207	27,9
222	61,4
225	18,6
233	80,2
234	57,4
240	44,7
241	87,4
242	60,2
243	57,2

Биологический пример 11.

Транскрипционные анализы 22RV1 AP-FL и AP-V7 по гену-репортеру.

Клетки 22RV1 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC) и выращены в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS. Клетки высевали при плотности 15000 клеток/лунка в лунки 384-луночных белых планшетов с оптическим дном Greiner в среде RPMI 1640, не содержащей феноловый красный, с 1% FBS, очищенной на древесном угле, и инкубировали в течение 2 дней при 37°C.

Клетки обрабатывали соединением формулы (I) в 12-точечной дозозависимой реакции как в присутствии, так и в отсутствие 0,1 нано моль/л R1881 в течение 18-24 ч. В конце анализа реагент Steady-Glo (Promega) добавляли в каждую лунку в соответствии с инструкциями производителя, помещали в шейкер со скоростью 300 об/мин на 10 мин и регистрировали люминесценцию с помощью считывающего устройства для планшетов Envision (Perkin Elmer). Данные экспортировали в GraphPad Prism и анализировали с использованием уравнения с четырьмя параметрами для получения значений IC_{50} для каждого соединения. Каждое соединение тестировали по меньшей мере в трех независимых экспериментах.

Полученные данные.

В режиме определения антагониста: в присутствии 0,1 нано моль/л R1881 IC_{50} соединения 43 составляла 347,6 нано моль/л.

В режиме определения агониста: в отсутствие 0,1 нано моль/л R1881 IC_{50} соединения 43 составляла 120,8 нано моль/л.

Биологический пример 12.

Анализ пролиферации клеток 22RV1.

Клетки 22RV1 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC) и выращены в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS. Клетки высевали при плотности 4500 клеток/лунка в лунки 384-луночных белых планшетов с оптическим дном Greiner в среде RPMI 1640, не содержащей феноловый красный, с 1% FBS, очищенной на древесном угле, и инкубировали в течение 2 дней при 37°C. Клетки обрабатывали соединением формулы (I) в 12-точечной дозозависимой реакции как в присутствии, так и в отсутствие 0,1 нано моль/л R1881 в течение 5 дней. Для определения жизнеспособности клеток реагенты CellTiter-Glo (Promega) добавляли в каждую лунку в соответствии с инструкциями производителя, помещали в шейкер со скоростью 300 об/мин на 10 мин и регистрировали люминесценцию с использованием считывающего устройства для планшетов Envision (Perkin Elmer). Данные экспортировали в GraphPad Prism и анализировали с использованием уравнения с четырьмя параметрами для получения значений IC_{50} для каждого соединения. Каждое соединение тестировали по меньшей мере в трех независимых экспериментах.

Полученные данные.

В режиме определения антагониста: в присутствии 0,1 нано моль/л R1881 IC_{50} соединения 43 составляла 259,8 мк моль/л.

В режиме определения агониста: в отсутствие 0,1 нано моль/л R1881 IC_{50} соединения 43 составляла 491,5 мк моль/л.

Анализы *in vivo*.

Биологический пример VI.

Анализ по Гершбергеру.

Влияние антагонистов AP на андрогензависимую передачу сигнала *in vivo* оценивали с использованием анализа по Гершбергеру. В этом анализе кастрированным в перипубертатном периоде самцам крыс линии Спрег-Доули вводили описанные в настоящем документе антагонисты AP в присутствии тестостерона (0,4 мг/кг тестостерона пропионата) и измеряли массу андрогензависимых органов. Введение препарата продолжали в течение 10 дней и проводили измерения через 24 ч после введения последней дозы. Степень антагонизма AP и последующее ингибирование роста органа оценивали по сравнению с контролем кастрации. Соединения формулы (I) вводили перорально раз в день и проводили оценку конечной точки на основании изменения массы 5 чувствительных к андрогену органов (ASO): парные куперовы железы (CG), семенные пузырьки с жидкостью и свертывающимися железами (SVCG), головка полового члена (GP), вентральная доля простаты (VP) и бульбокавернозный комплекс мышцы, поднимающей задний проход (LABC)). Согласно руководящим принципам анализа статистически значимое подавление ASO требуется в 2 из 5 органов для соединения, которое классифицируется как антиандроген (анализ проводили с помощью t-Тест/Mann-Whitney).

Если не указано иное, соединения, определенные здесь, вводят в дозе 30 мг/кг, а флутамид (FT), положительный контроль, в дозе 3 мг/кг. Все соединения вводили совместно с пропионатом тестостерона (TP, 0,4 мг/кг), который также вводили самостоятельно, без лечения (только кастрированные крысы служили контролем полной блокады андрогенов). Статистически значимое изменение ASO, достигнутое по меньшей мере в 2 из 5 органов, указывает на активное соединение. Введение соединения 43 приводило к статистически значимому снижению ASO по сравнению с контролем тестостерона пропионатом (TP) ($p \leq 0,05$) во всех 5 органах. Для всех исследований представлены данные по ингибированию роста семенных пузырьков и свертывающихся желез (SVCG) и вентральной доли простаты (VP) (средняя масса тела (% от контроля TP) $\pm$ стандартное отклонение (SD) ($n=6$)).

Соединение	Рост органа ASO (% от контроля TP)	
	SVCG	VP
Флутамид (положительный контроль)	16,6 ± 16,3	24,4 ± 35,5
Соединение 43	26,0 ± 17,8	24,1 ± 48,1

Биологический пример V2.

Исследования ксенотрансплантатов кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

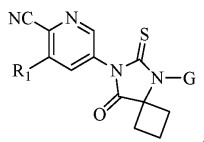
В качестве линии-хозяина для исследований ксенотрансплантатов использовали самцов безволосых аутбредных мышей (SCID) в возрасте от шести до семи недель (SHO, Charles Rivers Laboratories). Клетки LNCaP SRαF876L культивировали в виде трехмерных сфероидов и размножали, после чего вводили путем подкожной инъекции в бок животных (поступивших после кастрации). В кратком изложении 5 мл клеток в среде+5 мл экстракта Cultrex предварительно смешивали, после чего высевали 500 мкл=2×10⁵ клеток на лунку 24-луночного планшета. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 30 мин, после чего сверху добавляли полную среду возвращали в инкубатор для роста трехмерных колоний. Через 7 дней среду удаляли, планшеты охлаждали, и содержимое каждой лунки, 500 мкл Cultrex и клетки, вводили в бок мыши-реципиента. Раз в неделю контролировали объем опухоли (длина×ширина 2/2). После достижения среднего объема опухоли ~ 200 мм³ животных рандомизировали в экспериментальные группы. В течение периода введения препарата объем опухоли контролировали раз в две недели. В конце исследования рассчитывали ингибирование роста опухоли (TGI): 100-(Эксперимент/Контроль×100). По окончании исследования опухоли собирали и хранили для дальнейших анализов.

Соединение	% TGI	
	30 мг/кг	50 мг/кг
Соединение 43	91% (n=9)	87% (n=10)

Хотя приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными с целью иллюстрации, следует понимать, что практическое применение настоящего изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

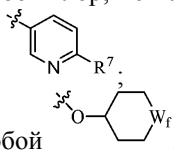
1. Соединение формулы (I)



Формула (I)

где R₁ представляет собой хлор, метил, метокси или трифторметил;

G представляет собой



где R⁷ представляет собой

где W_f представляет собой NH, N(метил), N(2-гидроксиэтил), N(2-метоксиэтил), N(2-фторэтил), N(2,2,2-трифторэтил), N(цианометил), N(аллил), N(изопентил), N(проп-2-ин-1-ил), N(3,3-диметилбутил) или СН(амино);

или его энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемая солевая форма.

2. Соединение по п.1, где R₁ представляет собой хлор, метил, метокси или трифторметил.

3. Соединение по п.2, где R₁ представляет собой метил или трифторметил.

4. Соединение по п.1, где W_f представляет собой NH или N(метил).

5. Соединение по п.1, представляющее собой:

5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

3-метил-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

3-метокси-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

3-хлор-5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-

ил]пиридин-2-карбонитрил;

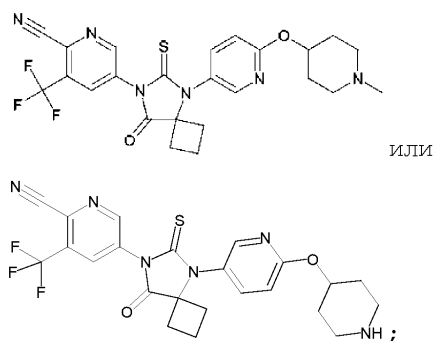
3-метил-5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-2-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

9. Соединение по п.1, представляющее собой 5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил; или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

10. Соединение по п.1, представляющее собой 5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил; или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

11. Соединение по п.1, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

12. Фармацевтическая композиция для лечения расстройств, на которые оказывает влияние модуляция андрогенного рецептора, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента или фармацевтически приемлемого разбавителя.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где соединение представляет собой:

5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[[1-(цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-7-тиоксо-8-[6-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

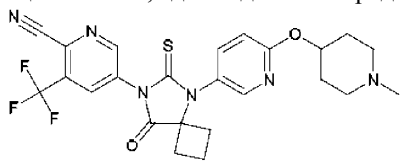
5-[8-[6-[[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[(1-аллил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-8-[6-[(1-проп-2-инил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

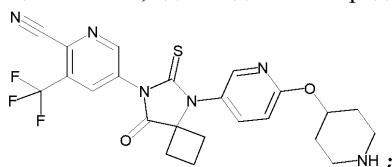
или его фармацевтически приемлемую солевую форму.

14. Фармацевтическая композиция по п.12, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую солевую форму.

15. Фармацевтическая композиция по п.12, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую солевую форму.

16. Фармацевтическая композиция по п.12, которая представляет собой твердую дозированную форму.

17. Применение соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой солевой формы для получения лекарственного средства для лечения рака предстательной железы у человека, где рак предстательной железы зависит от антагонизма одного или более типов рецепторов андрогенов.

18. Применение по п.17, где соединение представляет собой:

5-[8-[6-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-8-[6-(4-пиперидилокси)-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[[1-(цианометил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-7-тиоксо-8-[6-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

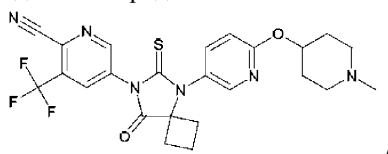
5-[8-[6-[[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[8-[6-[(1-аллил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-5-оксо-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

5-[5-оксо-8-[6-[(1-проп-2-инил-4-пиперидил)окси]-3-пиридил]-7-тиоксо-6,8-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил;

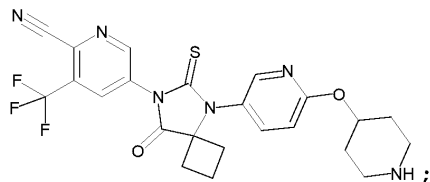
или его фармацевтически приемлемую солевую форму.

19. Применение по п.17, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую солевую форму.

20. Применение по п.17, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую солевую форму.

21. Применение по п.17, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

22. Применение по п.17, где рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

23. Применение по п.19, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

24. Применение по п.19, где рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

25. Применение по п.20, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

26. Применение по п.20, где рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2