

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092608** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.02

(22) Дата подачи заявки
2019.04.29

(51) Int. Cl. *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) СПИРОПИПЕРИДИНОВЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) 62/665,091

(32) 2018.05.01

(33) US

(86) PCT/US2019/029561

(87) WO 2019/212927 2019.11.07

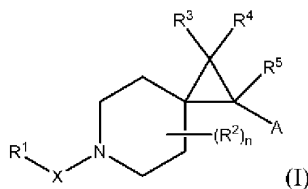
(71) Заявитель:
МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

(72) Изобретатель:

Кроули Брендан М., Кэмпбелл
Брайан Т., Чобаниан Гарри Р., Феллз
Джеймс И., Гуйадин Деодиал Г.,
Гришок Томас Дж., Левитт Кеннет
Дж., Рада Ванесса Л., Белл Айан М.
(US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые применимы в качестве модуляторов $\alpha 7$ nAChR, к композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений для предупреждения, лечения или улучшения протекания заболевания, в частности нарушений центральной нервной системы, таких как когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и шизофрении, а также вызванной L-ДОПА дискинезии и воспаления.



A1

202092608

202092608

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565220ЕА/018

СПИРОПИПЕРИДИНОВЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые применимы в качестве модуляторов $\alpha 7$ nAChR, к композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений для предупреждения, лечения или улучшения протекания заболевания, в частности, нарушений центральной нервной системы, таких как когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и шизофрении.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

$\alpha 7$ nAChR представляет собой быстрый десенсибилизирующий лигандзависимый ионный канал, который обладает высокой проницаемостью для Ca^{2+} . В головном мозге человека $\alpha 7$ nAChRs сильно экспрессируется в коре головного мозга и гиппокампе, в областях, связанных с когнитивными способностями, см., например, Breese et al. *J. Comp. Neurol.* (1997) 387:385-398. В нейронах $\alpha 7$ nAChRs локализованы в пресинаптических и постсинаптических структурах, где активация рецептора может модулировать выработку нейротрансмиттера, возбудимость нейронов и внутриклеточную передачу сигналов, см., например, Frazier et al. *J. Neurosci.* (1998) 18:1187-1195.

Когнитивные нарушения преобладают во многих неврологических и психиатрических заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (AD), шизофрению и болезнь Паркинсона, и дисфункция в холинэргической сигнализации способствует когнитивным нарушениям при этих заболеваниях, см., например, Francis et al. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1999) 66:137-147. Например, главной особенностью патогенеза при AD является потеря холинэргических нейронов в базальных ядрах переднего мозга, а усиление холинэргической передачи путем ингибирования ацетилхолинэстеразы является стандартом лечения когнитивных симптомов AD. Именно применительно к $\alpha 7$ nAChR недавно было показано, что энцениклин, частичный агонист $\alpha 7$ nAChR, улучшает когнитивную способность при болезни Альцгеймера, см., например, Moeblus H et al., 67th Annual Meeting. *Am. Acad. Neurol. (AAN)* 2015, Abst P7.100. Данные об участии $\alpha 7$ nAChRs в этиологии шизофрении получены в исследованиях, установивших уменьшенную экспрессию нейронного $\alpha 7$ nAChRs в головном мозге пациентов с шизофренией и установивших, что шизофреники часто курят, что, видимо, является формой самолечения. Кроме того, варианты в промоторном участке гена, кодирующего $\alpha 7$ nAChR, CHRNA7, что влияет на экспрессию белка $\alpha 7$ nAChR, связаны с симптомами шизофрении, см., например, Sinkus et al. *Neuropharmacology* (2015) 96:274-288. Кроме того, увеличивающийся объем данных клинических исследований показал, что активация $\alpha 7$ nAChR агонистами может благоприятно повлиять на когнитивную способность, см., например, Keefe et al. *Neuropsychopharmacology* (2015) 40:3053-3060 и Bertrand et al. *Pharmacology Reviews* (2015) 67:1025-1073. Поэтому воздействие на $\alpha 7$ nAChR

представляет собой терапевтическую стратегию лечения ухудшения когнитивной способности, связанной с разными когнитивными нарушениями.

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующими недостатками двигательной функции, такими как тремор, брадикинезия, ригидность и нарушенный рефлекс положения. Основным патологическим проявлением, связанным с заболеванием, является дегенерация допаминергических нейронов в черной субстанции, приводящая к потере допаминергического тонуса в полосатом теле. L-ДОПА в настоящее время является стандартным средством лечения двигательных симптомов при PD. Однако длительное лечение пациентов с PD посредством L-ДОПА также вызывает дискинезию, побочный эффект лечения посредством L-ДОПА. Новые группы данных показывают, что активация $\alpha 7$ nAChRs резко уменьшает дискинезии в некоторых моделях на животных, см., например, Zhang et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2014) 351:25-32. Кроме того, все большее количество данных показывает, что предварительное лечение агонистами $\alpha 7$ nAChR может защитить от нейродегенерации в нигростриарных нейронах, свидетельствуя о том, что активация $\alpha 7$ может и изменить характеристики заболевания, см., например, Suzuki et al. *J. Neurosci. Res.* (2013) 91:462-471. В целом $\alpha 7$ nAChR является привлекательной мишенью для ослабления прогрессирования заболевания и лечения дискинезии.

В дополнение к экспрессии в центральной нервной системе, $\alpha 7$ nAChR широко экспрессируется в периферических иммунных клетках, включая макрофаги, моноциты, дендритные клетки и В- и Т-клетки, см., например, Rosas-Ballina et al. *Science* (2011) 334:98-101. Активация периферических $\alpha 7$ nAChRs критически важна для подавления выработки провоспалительных цитокинов холинергическим противовоспалительным путем, см., например, Wang et al. *Nature* (2003) 421:384-388. Поэтому $\alpha 7$ nAChR является возможной мишенью при некоторых воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и атеросклероз, см., например, WJ de Jonge et al. *British J. Pharmacol.* (2007) 151:915-929.

В последние годы $\alpha 7$ -селективные позитивные аллостерические модуляторы (PAMs) предложены в качестве терапевтического подхода для лечения когнитивных нарушений при AD, PD и шизофрении, а также вызванной L-ДОПА дискинезии и воспаления. В отличие от агонистов $\alpha 7$, которые активируют канал независимо от эндогенного агониста, PAMs увеличивает активность эндогенного агониста без изменения временной и пространственной целостности нейротрансмиссии. Существуют два класса $\alpha 7$ PAMs, тип I и тип II, которые различаются по функциональным характеристикам модулирования. PAMs типа I (например, NS1738, см., например, Timmermann et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2007) 323:294-307) преимущественно влияют на пиковый ток и мало влияют или не влияют на десенсibilизацию рецептора, а PAMs типа II (например, PNU120596, см., например, Hurst et al. *J. Neurosci.* (2005) 25:4396-4405) заметно задерживают десенсibilизацию рецептора. Кроме того, $\alpha 7$ nAChR PAMs могут обладать улучшенной селективностью по сравнению с родственными мишенями канала,

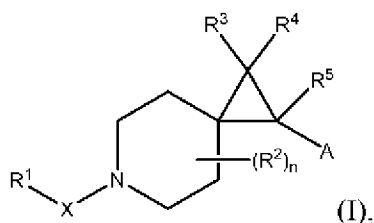
предположительно путем связывания с неконсервативными областями рецептора.

Настоящее изобретение относится к новому классу соединений, которые обеспечивают позитивную аллостерическую модуляцию $\alpha 7$ nAChR.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы I и II и их фармацевтически приемлемым солям. Эти соединения могут быть применимы, в виде соединений или их фармацевтически приемлемых солей (если это целесообразно), для модуляции $\alpha 7$ nAChR, предупреждения, лечения или улучшения протекания заболевания, в особенности нарушений центральной нервной системы, таких как когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и шизофрении и/или в качестве ингредиентов фармацевтической композиции. В качестве ингредиентов фармацевтической композиции, эти соединения и их соли могут быть первичным активным терапевтическим средством и, если это целесообразно, их можно объединять с другими терапевтическими средствами включая, но не ограничиваясь только ими, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты рецептора NMDA, ингибиторы бета-секретазы, агонисты M4 mAChR или PAMs, антагонисты mGluR2 или NAMs или PAMs, антагонисты 5-HT₆, антагонисты гистаминового рецептора H₃, Ингибиторы PDE4, ингибиторы PDE9, ингибиторы HDAC6, антипсихотические средства, ингибиторы MAO-B и леводопа.

В одном объекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

n равно 0, 1 или 2;

X означает S(O)₂ или C(O);

R¹ выбран из NR^aR^b и R^c;

R^a выбран из H, (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, указанные алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁸;

R^b означает H или (C₁-C₄)алкил;

R^c означает (C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен с помощью R⁹; или R^c означает гетероарил, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R¹⁰;

A означает 5-членное гетероарильное кольцо, которое замещено с помощью от 1 до 3 групп R, каждая независимо выбрана из OH, оксо, NR⁶R⁷, CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила,

гетероарила и гетероциклила, где указанные группы R выбраны из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R¹¹;

R² независимо означает галоген, (C₁-C₄)алкил или O(C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

или два R², если оба означают (C₁-C₄)алкил и присоединены к одному атому углерода, необязательно могут вместе образовать циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо или два R², если оба означают (C₁-C₄)алкил и не присоединены к одному атому углерода, необязательно могут вместе образовать мостиковое кольцо, где указанное циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или мостиковое кольцо необязательно может быть замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или (C₁-C₄)алкила;

R³ означает H, галоген или (C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

R⁴ означает H, галоген или (C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

или, R³ и R⁴ необязательно могут вместе образовать циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо, где указанное кольцо необязательно может быть замещено одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из OH, галогена или (C₁-C₄)алкила;

R⁵ означает H или (C₁-C₄)алкил;

R⁶ означает H или (C₁-C₄)алкил;

R⁷ означает H или (C₁-C₄)алкил;

R⁸ означает OH, (C₁-C₄)алкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

R⁹ означает арил, гетероарил или гетероциклил;

R¹⁰ означает метил или гидроксил;

R¹¹ означает галоген, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)алкил, O(C₁-C₆)алкил, S(C₁-C₄)алкил, C=O(C₁-C₄)алкил, NR¹²R¹³, (C=O)NR⁶R⁷, (C=O)OR⁶, (C₂-C₄)алкенил, (C₂-C₄)алкинил, (C₃-C₆)циклоалкил, O(C₃-C₆)циклоалкил, C=O(C₃-C₆)циклоалкил, арил, O-арил, гетероарил или гетероциклил, где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, (C₁-C₄)алкилами, (C₃-C₆)циклоалкилами, CF₃, OCF₃, OCH₃, CN, OH и оксо;

R¹² означает (C₁-C₄)алкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероарил, арил или (C=O)R⁶, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила и OH; и

R¹³ означает (C₁-C₄)алкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероарил, арил или (C=O)R⁶, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила и OH.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и способы получения

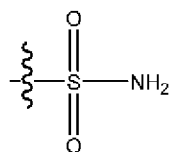
таких фармацевтические композиции. Настоящее изобретение дополнительно включает способы предупреждения, лечения или улучшения протекания когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией.

Другие варианты осуществления, объекты и особенности настоящего изобретения дополнительно описаны или очевидны из приведенного описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение включает соединения формулы I, приведенной выше, и их фармацевтически приемлемые соли. Соединения формулы I и II являются позитивными аллостерическими модуляторами $\alpha 7$ nAChR.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения $-X-R^1$ означает



и другие группы являются такими, как указано в приведенной выше общей формуле.

Во втором варианте осуществления настоящего изобретения, R^2 независимо означает метил, этил или F, и другие группы являются такими, как указано в приведенной выше общей формуле, или как в первом варианте осуществления.

В третьем варианте осуществления настоящего изобретения, A означает 5-членное гетероарильное кольцо, которое замещено с помощью 1 группы R, независимо выбранной из OH, оксо, NR^6R^7 , CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанная группа R, выбранная из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, дополнительно необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{11} , и другие группы являются такими, как указано в приведенной выше общей формуле, или как в первом и втором вариантах осуществления.

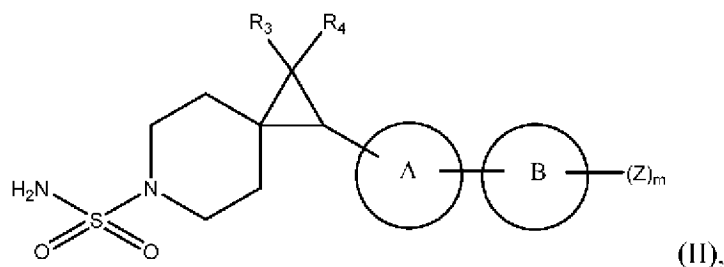
В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения, R обозначает алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{11} , и другие группы являются такими, как указано в приведенной выше общей формуле, или как в первом, втором и третьем вариантах осуществления.

В пятом варианте осуществления настоящего изобретения, R означает циклогексил, фенил, пиразолил, пиридилил или изоксазолил, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{11} , и другие группы являются такими, как указано в приведенной выше общей формуле, или как в первом - четвертом вариантах осуществления.

В шестом варианте осуществления настоящего изобретения, R^3 и R^4 независимо выбраны из H, F и метила, и другие группы являются такими, как указано в приведенной

выше общей формуле, или как в первом - пятом вариантах осуществления.

В седьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где;

m равно 0, 1, 2 или 3;

Z независимо выбран из F, Cl, Br, метила, метокси, этила, этокси, пропила, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃ и циклопропила;

кольцо A представляет собой оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиadiaзолил, изотиазолил, тиазолил, пиразолил или имидазолил;

кольцо B представляет собой циклогексил, фенил, пиразолил, пиридинил или изоксазолил;

R³ означает H, F или (C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; и

R⁴ означает H, F или (C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами.

В восьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где;

m равно 0, 1 или 2;

Z независимо выбран из F, Cl, Br, метила, метокси, этила, этокси, пропила, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃ и циклопропила;

кольцо A представляет собой оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил или тиазолил;

кольцо B представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил или изоксазолил; и

R³ и R⁴ оба означают H, или R³ и R⁴ оба означают F.

Настоящее изобретение также относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, выбранным из следующих типичных соединений:

(1R)-1-{5-[2-Метил-5-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

4,4-Дифтор-1-{3-[3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер C;

1-{3-[3-(Диформетокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер E;

(1R)-1-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-метил-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер D;

(1R)-1-{2-[3-(Трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-

сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-

ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[2-(Дифторметокси)-5-метилпиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{1-[3-(Трифторметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-2-[5-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(6,7-Дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(1,3,4-триметил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[4-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{2-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-4-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[5-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан, энантиомер А;

(1R)-1-[5-(1-Этил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(2-Циклопропил-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

(1R)-1-[5-(2-Метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{2-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,3-оксазол-4-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{1-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{3-[5-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(2,4-Дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-[(пиридин-2-илметил)сульфонил]-6-азаспиро[2.5]октан;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-(тиофен-3-илсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил)сульфонил]-6-азаспиро[2.5]октан;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил]-6-азаспиро[2.5]октан;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-[(2-фенилэтил)сульфонил]-6-азаспиро[2.5]октан;

4-({1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил}сульфонил)-2,1,3-бензоксадиазол;

6-({1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил}сульфонил)-1,3-бензотиазол;

4-({1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил}сульфонил)-5-гидокси-3-метил-1,2,3-оксадиазол-3-ий трифторацетат;

N-трет-Бутил-1-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N-циклогексил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N-(пиридин-2-илметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N-(изотиазол-5-илметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксамид;

N-Бензил-1-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

1-{3-[2-(Метиламино)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[2-(Пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-

дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-(3-Циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[3-(2-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{3-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(1-Циклопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[3-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{3-[5-Циклопропил-3-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{3-[3-Циклопропил-5-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{3-[5-Циклопропил-3-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дихлор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2-Цианофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-(Трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[5-Бром-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Хлор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-(5-Фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

- (1R)-1-{5-[2-(Дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-Хлор-2-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-Фтор-6-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(4-Метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2,4-Дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(Трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2,4-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(Трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[5-Фтор-2-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[5-Хлор-2-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-(2-Гидроксипропан-2-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2,4,5-Триметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (2R)-2-[5-(2-Циклопропилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(5-Фтор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(1-Циклопропил-3-метил-1Н-индол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2-Метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Пропан-2-ил)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-Фтор-6-(трифторметил)бензил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-Фтор-5-(трифторметил)бензил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2,6-Диметилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Метилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(2-Хлорфенил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[5-Фтор-2-(трифторметил)бензил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(2,5-Дифторфенил)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(Спиро[2.5]окт-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Фтор-2-(трифторметил)бензил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(4-Фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-(5-{1-[3-(Трифторметил)фенил]циклопропил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Фенилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3,6-Диметилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[6-(Трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-Метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(Спиро[3.3]гепт-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(2,2,2-Трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-(Трифторметил)-1,3-оксазол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(4-Этил-1,3-оксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(2,2,2-Трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(4,5-Диметилизоксазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(1Н-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-Метил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[2-(Циклопропилокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-трет-Бутил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(3-Циклопропил-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-трет-Бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(5,6-Дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(2-Циклопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(3-Циклопропилпиридазин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропилпиридазин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[2-(пропан-2-илокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(4Н-пиразоло[1,5-с][1,3]тиазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[3-Циклопропил-5-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-(Трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(Трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[5-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-Метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

- (1R)-1-{5-[1-(Пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[6-(2,2,2-Трифторэтоксипиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(1-Циклопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[3-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2,3-Дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-(5-{3-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2-Феноксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(5,6,7,8-Тетрагидронафталин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(1H-Пиррол-1-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(4'-Фторбифенил-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(1-Цианоциклопропил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(Пиримидин-2-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(1H-Пиразол-1-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[3-(2,2,2-Трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[3-(Трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[3-(Трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2,5-Дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(5-Фтор-2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2-Метилфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Диформетокси)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-(4-Фенил-1,3-оксазол-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[1-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{3-[2-(Диформетокси)пиридин-4-ил]изоксазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[4-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-(3'-Циклопропил-3,4'-биизоксазол-5-ил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{4-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1S)-1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-2-(3-Циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-1,1-Дифтор-2-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

4,4-Дифтор-1-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

4-Метил-1-{3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-трифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-трифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-трифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-трифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1,4-Трифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1,4-Трифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-

азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1,4-Трифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-ил}-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-Фтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метил-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-диметил-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-3-ил}-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[5-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспино[2.5]октан;

1,1-Дифтор-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид;

3'-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2',2'-дифтор-3-азаспино[бицикло[3.2.1]октан-8,1'-циклопропан]-3-сульфонамид; и

2-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-5-метил-6-азаспино[2.5]октан-6-сульфонамид.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующие:

(а) Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или II и фармацевтически приемлемый носитель.

(b) Фармацевтическая композиция по параграфу (а), дополнительно содержащая второе терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, ривастигмин и галантамин; антагонистов рецептора NMDA, таких как мемантин; ингибиторов бета-секретазы, таких как верубецептата и AZD3293; агонистов M4 mAChR или PAMs; антагонистов mGluR2 или NAMs или PAMs; антагонистов 5-HT₆, таких как идалопирдин, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 и SYN-120; антагонистов гистаминового рецептора H₃, таких как S38093; ингибиторов PDE4, таких как HT0712; ингибиторов PDE9, таких как BI40936; ингибиторов HDAC6; антипсихотических средств; ингибиторов LRRK2; ингибиторов MAO-B; и леводопы.

(с) Фармацевтическая композиция по параграфу (b), в которой вторым терапевтическим средством является антипсихотическое средство, выбранное из группы, состоящей из клозапина, оланзапина, рисперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, локсапина, тиоридазина, молиндона, тиотиксена, флуфеназина,

мезоридазина, трифлуоперазина, хлорпромазина и перфеназина.

(d) Фармацевтическая комбинация, которая представляет собой (i) соединение формулы I или II и (ii) второе терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, ривастигмин и галантамин; антагонистов рецептора NMDA, таких как мемантин; ингибиторов бета-секретазы, такие как верубецестат и AZD3293; агонистов M4 mAChR или PAMs; антагонистов mGluR2 или NAMs или PAMs; антагонистов 5-HT₆, таких как идалопирдин, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 и SYN-120; антагонистов гистаминового рецептора H₃, таких как S38093; ингибиторов PDE4, таких как HT0712; ингибиторов PDE9, таких как BI40936; ингибиторов HDAC6; антипсихотических средств; ингибиторов LRRK2; ингибиторов MAO-B; и леводопы, где соединение формулы I или II и второе терапевтическое средство используют в количестве, которое делает комбинацию эффективной для лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона или шизофренией.

(e) Комбинация по параграфу (d), в которой вторым терапевтическим средством является антипсихотическое средство, выбранное из группы, состоящей из клозапина, оланзапина, рисперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, локсапина, тиоридазина, молиндона, тиотиксена, флуфеназина, мезоридазина, трифлуоперазина, хлорпромазина и перфеназина.

(f) Применение соединения формулы I или II для получения лекарственного средства для модулирования активности $\alpha 7$ nAChR у нуждающегося в нем субъекта.

(g) Применение соединения формулы I или II для получения лекарственного средства для лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, у нуждающегося в нем субъекта.

(h) Способ лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией и/или уменьшения вероятности или тяжести симптомов когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, у нуждающегося в нем субъекта, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или II.

(i) Способ по параграфу (h), в котором соединение формулы I или II вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго терапевтического средства, выбранного из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, ривастигмин и галантамин; антагонистов рецептора NMDA, таких как мемантин; ингибиторов бета-секретазы, таких как верубецестат и AZD3293; агонистов M4 mAChR или PAMs; антагонистов mGluR2 или NAMs или PAMs; антагонистов 5-HT₆, такие как идалопирдин, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 и SYN-120; антагонистов гистаминового рецептора H₃, таких как S38093; ингибиторов PDE4, таких как HT0712; ингибиторов PDE9, таких как BI40936; ингибиторов HDAC6; антипсихотических средств; ингибиторов LRRK2; ингибиторов MAO-B; и леводопы.

(j) Способ по параграфу (i), в котором вторым терапевтическим средством является антипсихотическое средство, выбранное из группы, состоящей из клозапина, оланзапина, рисперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, локсапина, тиоридазина, молиндона, тиотиксена, флуфеназина, мезоридазина, трифлуоперазина, хлорпромазина и перфеназина.

(k) Способ модулирования активности $\alpha 7$ nAChR у нуждающегося в нем субъекта, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по параграфу (a), (b) или (c), или комбинации по параграфу (d) или (e).

(l) Способ лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией и/или уменьшения вероятности или тяжести симптомов когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, у нуждающегося в нем субъекта, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по параграфу (a), (b) или (c), или комбинации по параграфу (d) или (e).

Для вариантов осуществления соединений и соли, приведенных выше, следует понимать, что каждый вариант осуществления можно объединять с одним или несколькими другими вариантами осуществления в такой степени, чтобы такая комбинация давала стабильное соединение или соль и была согласована с описанием вариантов осуществления. Также следует понимать, что варианты осуществления композиций и способов, приведенных в параграфах от (a) до (l) выше, включают все варианты осуществления соединений и/или соли, включая такие варианты осуществления, которые следуют из комбинаций вариантов осуществления.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают фармацевтические композиции, комбинации, применения и способы, приведенные в параграфах от (a) до (l) выше, где используемое в них соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, представляет собой соединение одного из вариантов осуществления, объектов, классов, подклассов или признаков соединений, описанных выше. Во всех этих вариантах осуществления соединение необязательно можно использовать в форме фармацевтически приемлемой соли или гидрата, если это целесообразно.

Настоящее изобретение также включает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, для применения в (i), в (ii) в качестве лекарственного средства для, или (iii) для получения лекарственного средства для: (a) предупреждения или лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, шизофренией и вызванной L-ДОПА дискинезией, или (b) лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, шизофренией и вызванной L-ДОПА дискинезией, и/или уменьшения вероятности или тяжести симптомов когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, шизофренией и вызванной L-ДОПА дискинезией, или (c) применения в медицине. В этих применениях соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно можно

использовать в комбинации с одним или несколькими вторыми терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, ривастигмин и галантамин; антагонистов рецептора NMDA, таких как мемантин; ингибиторов бета-секретазы, таких как верубецестат и AZD3293; агонистов M4 mAChR или PAMs; антагонистов mGluR2 или NAMs или PAMs; антагонистов 5-HT₆, таких как идалопирдин, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 и SYN-120; антагонистов гистаминового рецептора H₃, таких как S38093; ингибиторов PDE4, таких как HT0712; ингибиторов PDE9, таких как BI40936; ингибиторов HDAC6; антипсихотических средств; ингибиторов LRRK2; ингибиторов MAO-B; и леводопы.

Химические названия, обычные названия и химические структуры можно использовать взаимозаменяемым образом для описания одной и той же структуры. Если на химическое соединение указывают с помощью и химической структуры и химического названия и имеется противоречие между структурой и названием, структура является определяющей. При использовании в настоящем изобретении термин "5-членное гетероарильное кольцо" означает стабильное ненасыщенное 5-членное кольцо, которое содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S. 5-Членное гетероарильное кольцо в объеме этого определения включает, но не ограничивается только ими: фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил и триазолил.

В другом варианте осуществления "5-членное гетероарильное кольцо" представляет собой фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил и триазолил.

При использовании в настоящем изобретении термин "введение" и его варианты (например, "введение" соединения) при указании на соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, означает предоставление соединения индивидууму, нуждающемуся в лечении. Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, предоставлено в комбинации с одним или большим количеством других активных средств (например, ингибиторами холинэстеразы, такими как донепезил, ривастигмин и галантамин), "введение" и его варианты включают одновременное и последовательное введение соединения или соли и других средств.

Термин "алкенил" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. До 4 углерод-углеродных двойных связей может содержаться. Таким образом, "C₂-C₆ алкенил" означает алкенильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Таким образом, "C₂-C₄ алкенил" означает алкенильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Алкенильные группы включают этенил, пропенил, бутенил, 3-метилбутинил и т. п. В одном варианте осуществления алкенильная группа является линейной. В другом варианте осуществления алкенильная группа является разветвленной.

Термин "алкил" означает алифатическую углеводородную группу, в которой один из ее атомов водорода заменен связью. Алкильная группа может быть линейной или

разветвленной. Алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода $[(C_1-C_8)\text{алкил}]$ или от 1 до 6 атомов углерода $[(C_1-C_6)\text{алкил}]$ или от 1 до 4 атомов углерода $[(C_1-C_4)\text{алкил}]$. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил (Me), этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. В одном варианте осуществления алкильная группа является линейной. В другом варианте осуществления алкильная группа является разветвленной.

Если "алкил" является замещенным, указанный "алкил" включает алкил, О-алкил, S-алкил и (C=O)-алкил.

Термин "алкинил" означает углеводородный радикал линейный или разветвленный, содержащий от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. До 3 углерод-углеродных тройных связей может содержаться. Таким образом, "C₂-C₆ алкинил" означает алкинильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Таким образом, "C₂-C₄ алкинил" означает алкинильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Алкинильные группы включают этинил, пропинил, бутинил, 3-метилбутинил и т. п. В одном варианте осуществления алкинильная группа является линейной. В другом варианте осуществления алкинильная группа является разветвленной.

Термин "арил" означает любые моно- и поликарбоциклические кольцевые системы, в которых отдельные карбоциклические кольца в полициклических системах сконденсированы или присоединены друг к другу с помощью ординарной связи и в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Подходящие арильные группы включают фенил, инданил, нафтил, тетрагидронафтил и бифенил. Арильные кольцевые системы могут включать, если это целесообразно, указание на переменную, к которой присоединен конкретный кольцевой атом. Если не указано иное, заместители в арильных кольцевых системах могут быть присоединены к любому кольцевому атому при условии, что такое присоединение приводит к образованию стабильной кольцевой системы.

В одном варианте осуществления "арил" означает фенил.

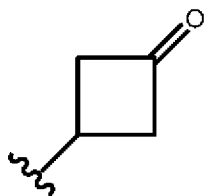
Если "арил" является замещенным, указанный "арил" включает арил и О-арил.

Термин "композиция" включает продукт, содержащий указанные ингредиенты, а также любой продукт, который образуется путем объединения заданных ингредиентов.

Термин "соединение" включает химические реагенты, описанные родовой формулой I или II, во всех формах. Такие химические реагенты могут находиться в разных формах, таких как гидраты, сольваты и полиморфы.

Термин "циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает любые неароматические моно- и поликарбоциклические кольцевые системы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов углерода $[(C_3-C_{10})\text{циклоалкил}]$ или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода $[(C_3-C_6)\text{циклоалкил}]$, где отдельные карбоциклические кольца в полициклических системах сконденсированы, включая спирочленение колец, или присоединены друг к другу с помощью ординарной связи. Неограничивающие примеры

моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бицикло[4.1.0]гептил, спиро[2.4]гептил, спиро[3.3]гептил, спиро[2.5]октил и циклогептил. Кольцевой атом углерода циклоалкильной группы может быть функционализирован с образованием карбонильной группы. Иллюстративный пример такой циклоалкильной группы (также называемые в настоящем изобретении "циклоалканоильной" группой) включает, но не ограничивается только ими, циклобутаноил:



Если "циклоалкил" является замещенным, указанный "циклоалкил" включает циклоалкил, О-циклоалкил и (C=O)-циклоалкил.

В одном варианте осуществления "циклоалкил" означает циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

Термин "эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое обеспечивает биологический или медицинский ответ в ткан, системе, у животного или человека, который ожидается исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. В одном варианте осуществления эффективное количество представляет собой "терапевтически эффективное количество" для облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению. В другом варианте осуществления эффективное количество представляет собой "профилактически эффективное количество" для ослабления тяжести или вероятности одного или нескольких симптомов заболевания или патологического состояния. В настоящем изобретении термин также включает количество активного соединения, достаточное для модуляции активности $\alpha 7$ nAChR и тем самым обеспечения искомого ответа (т. е. "терапевтически эффективное количество"). Если активное соединение (т. е. активный ингредиент) вводят в виде соли, указание на количество активного ингредиента является указанием на форму свободной кислоты или свободного основания соединения.

Термин "галоген" означает атомы фтора, хлора, бром и йода (альтернативно называемые, как фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I)).

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает любую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 14 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, N или S и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. В одном варианте осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления гетероарильная группа является моноциклической и содержит 5 или 6

кольцевых атомов. В другом варианте гетероарильная группа является бициклической и содержит 9 или 10 кольцевых атомов. Гетероарильная группа обычно присоединена с помощью кольцевого атома углерода, но может быть присоединена с помощью атома, не являющегося углеродом, при условии, что это дает стабильное соединение, и любой атом азота гетероарила необязательно может быть окислен в соответствующий N-оксид. Термин "гетероарил" также включает гетероарильную группу, определенную выше, которая сконденсирована с бензольным кольцом. Термин "гетероарил" также включает любую конденсированную полициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S, где по меньшей мере одно кольцо конденсированной полициклической кольцевой системы является ароматическим. Например, термин "9- -10-членный бициклический гетероарил" включает неароматическое 5-членное гетероциклическое кольцо, которое сконденсировано с бензольным или пиридинным кольцом. Неограничивающие примеры гетероариллов включают бензимидазолил, бензимидазолонил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолзазинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтпиридирил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил, дигидробензимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидроиндолил, дигидрохинолинил, метиленилдиоксибензоил и т. п., и все их изомерные формы. Термин "гетероарил" также означает частично насыщенные гетероарильные фрагменты, такие как, например, тетрагидризохинолил, тетрагидрохинолил и т. п., при условии, что они содержат по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В одном варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой 6-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарильная группа включает 5- 6-членную гетероарильную группу, сконденсированную с бензольным кольцом.

В одном варианте осуществления "гетероарил" представляет собой бензимидазолил, бензимидазолонил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолзазинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтпиридирил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил или триазолил.

В другом варианте осуществления "гетероарил" представляет собой карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолзазинил,

индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтпиридинил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил или триазолил.

В другом варианте осуществления "гетероарил" представляет собой фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолзазинил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил или триазолил.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил" при использовании в настоящем изобретении означает 3- - 10-членный неароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и включает моноциклические или бициклические группы (сконденсированные, мостиковые или спироциклические). Другие примеры "гетероциклила" включают, но не ограничиваются только ими, следующие: оксазолин, изоксазолин, оксетанил, тетрагидропиранил, азетидинил, 1,4-диоксанил, гексагидроазепинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроизооксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, дигидротетразолил, дигидротиадиазолил, дигидротиазолил, дигидротиенил, дигидротриазолил, тетрагидрофуранил и тетрагидротиенил, и их N-оксиды. Присоединение гетероциклильного заместителя может происходить по атому углерода или по гетероатому.

В одном варианте осуществления "гетероцикл" или "гетероциклил" представляет собой оксазолин, изоксазолин, оксетанил, тетрагидропиранил, азетидинил, 1,4-диоксанил, гексагидроазепинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, морфолинил или тиоморфолинил.

В одном варианте осуществления "гетероцикл" или "гетероциклил" представляет собой дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроизооксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, дигидротетразолил, дигидротиадиазолил, дигидротиазолил, дигидротиенил, дигидротриазолил, тетрагидрофуранил или тетрагидротиенил.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что ингредиенты фармацевтической композиции должны быть совместимы друг с другом и не вредны для его реципиента.

Термин "предупреждение" при использовании в настоящем изобретении для болезни Альцгеймера или других неврологических заболеваний означает уменьшение вероятности прогрессирования заболевания.

Термин "субъект" (альтернативно называющийся в настоящем изобретении, как

"пациент") при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода указанного атома заменен с выбором из указанной группы при условии, что при существующих обстоятельствах не превышена нормальная валентность указанного атома и что замещение дает стабильное соединение. Если явно не указано иное, замещение указанным заместителем разрешено, только если замещение для любого атома химически возможно и дает стабильное соединение. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только если такие комбинации дают стабильные соединения. "Стабильное" соединение представляет собой соединение, которое можно получить и выделить и структура и характеристики которого остаются или могут быть сделаны в основном неизменными в течение периода времени, достаточного для использования соединения для цели, указанной в настоящем изобретении (например, терапевтического или профилактического введения субъекту).

В другом варианте осуществления формулы I X означает $S(O)_2$.

В другом варианте осуществления формулы I X означает C(O).

В другом варианте осуществления формулы IR^1 означает NR^aR^b .

В другом варианте осуществления формулы IR^1 означает R^c .

В другом варианте осуществления формулы IR^a означает H, (C_1-C_4) алкил или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанный алкил необязательно замещен фенилом, пиридином или изотиазолилом.

В другом варианте осуществления формулы IR^a означает H или (C_1-C_4) алкил.

В другом варианте осуществления формулы IR^a означает H или метил.

В другом варианте осуществления формулы IR^a означает H.

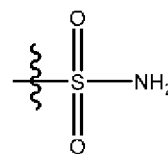
В другом варианте осуществления формулы IR^b означает H или метил.

В другом варианте осуществления формулы IR^b означает H.

В другом варианте осуществления формулы IR^c означает (C_1-C_4) алкил где указанный тиенил, пиазолил, бензоксадиазолил и оксадиазолил необязательно замещены одним или несколькими метилами или гидроксилами и где указанный алкил необязательно замещен пиридином, тетрагидропиранилом, изотиазолилом или фенилом.

В другом варианте осуществления формулы IR^c означает метил.

В другом варианте осуществления формулы I -X- R^1 означает $-(C=O)-R^1$.



В другом варианте осуществления формулы I -X- R^1 означает .

В другом варианте осуществления формулы I или II, A (или кольцо A) представляет собой оксадиазолил, тиазолил, пиазолил, тиадиазолил, оксазолил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, фуранил, тиенил, триазолил или пирролил.

В другом варианте осуществления формулы I или II, A (или кольцо A) представляет собой оксадиазолил, тиазолил, пиразолил, тиадиазолил, оксазолил, изоксазолил или имидазолил.

В другом варианте осуществления формулы I или II, A (или кольцо A) представляет собой оксадиазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изоксазолил или тиадиазолил.

В другом варианте осуществления формулы I или II, A (или кольцо A) представляет собой оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил или тиазолил.

В другом варианте осуществления формулы I группы R выбраны из OH, оксо, NR^6R^7 , CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные группы R выбраны из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В другом варианте осуществления формулы I группы R независимо выбраны из NR^6R^7 , CN, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси, галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила, фенила, инданила, тетрагидронафталинила, пиразолила, пиридинила, оксазолила, изоксазолила, тетрагидроциклопентапиразолила, имидазопиридинила, индолила, тетрагидропиразолопиридинила, дигидропирролопиразолила, пиридазинила, пиразолотиазолила и пиперидинила, где указанная алкоксигруппа, алкил, циклоалкил, инданил, тетрагидронафталинил, пиразолил, пиридинил, оксазолил, изоксазолил, тетрагидроциклопентапиразолил, имидазопиридинил, индолил, тетрагидропиразолопиридинил, дигидропирролопиразолил, пиридазинил, пиразолотиазолил и пиперидинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В другом варианте осуществления формулы I R выбран из $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила, фенила, инданила, тетрагидронафталинила, пиразолила, пиридинила, оксазолила, изоксазолила, тетрагидроциклопентапиразолила, имидазопиридинила, индолила, тетрагидропиразолопиридинила, дигидропирролопиразолила, пиридазинила, пиразолотиазолила и пиперидинила, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В другом варианте осуществления формулы I R означает циклобутил, цикlopентил, циклогексил, фенил, пиразолил, пиридинил или изоксазолил, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, метила, метокси, этила, этокси, пропила, CF_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , OCHF_2 , OCH_2CF_3 , циклопропила, NR^6R^7 и CN.

В другом варианте осуществления формулы I R выбран из фенила, пиразолила, пиридинила и изоксазолила, где указанный фенил, пиразолил, пиридинил и изоксазолил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, метила, метокси, этила, этокси, пропила, CF_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , OCHF_2 ,

OCH_2CF_3 , циклопропила, NR^6R^7 и CN .

В другом варианте осуществления формулы I n равно 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления формулы I n равно 0 или 1.

В другом варианте осуществления формулы I n равно 0.

В другом варианте осуществления формулы I R^2 независимо означает галоген или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

или два R^2 , если оба означают $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил и присоединены к одному атому углерода, необязательно могут вместе образовать циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо или, если оба означают $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил и не присоединены к одному атому углерода, необязательно могут вместе образовать мостиковое кольцо, где указанное циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или мостиковое кольцо необязательно может быть замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH , галогена или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила.

В другом варианте осуществления формулы I R^2 независимо означает галоген, метил или этил, где указанный метил или этил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

или два R^2 , если оба означают метил или этил и присоединены к одному атому углерода, необязательно могут вместе образовать циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо или, если оба означают метил или этил и не присоединены к одному атому углерода, необязательно могут вместе образовать мостиковое кольцо.

В другом варианте осуществления формулы I R^2 означает F или метил.

В другом варианте осуществления формулы I или II, R^3 означает H, F или метил.

В другом варианте осуществления формулы I или II, R^4 означает H, F или метил.

В другом варианте осуществления формулы I или II, R^3 и R^4 необязательно могут вместе образовать циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо, где указанное кольцо необязательно может быть замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH , галогена или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила.

В другом варианте осуществления формулы I или II, R^3 и R^4 необязательно могут вместе образовать циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо.

В другом варианте осуществления формулы I R^5 означает H или метил.

В другом варианте осуществления формулы I R^5 означает H.

В другом варианте осуществления формулы I R^6 означает H или Me.

В другом варианте осуществления формулы I R^7 означает H или Me.

В другом варианте осуществления формулы I R^8 означает OH , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, фенил, пиридинил или изотиазолил.

В другом варианте осуществления формулы I R^8 означает фенил, пиридинил или изотиазолил.

В другом варианте осуществления формулы I R^9 означает пиридинил, тетрагидропиранил или фенил.

В другом варианте осуществления формулы I R^{10} означает метил или гидроксил.

В другом варианте осуществления формулы I R^{11} означает галоген, OH, оксо, CF_3 , OCF_3 , CN, (C_1-C_4) алкил, $O(C_1-C_4)$ алкил, $S(C_1-C_4)$ алкил, $C=O(C_1-C_4)$ алкил, $NR^{12}R^{13}$, $(C=O)NR^6R^7$, $(C=O)OR^6$, (C_2-C_4) алкинил, (C_3-C_6) циклоалкил, $O(C_3-C_6)$ циклоалкил, $C=O(C_3-C_6)$ циклоалкил, арил, O-арил, гетероарил или гетероциклил, где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или несколькими галогенами, (C_1-C_4) алкилами, (C_3-C_6) циклоалкилами, CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , CN, OH и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I R^{11} означает F, Cl, Br, OH, $NR^{12}R^{13}$, CF_3 , OCF_3 , CN, (C_1-C_4) алкил, $O(C_1-C_4)$ алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, $O(C_3-C_6)$ циклоалкил, фенокси, фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, пирролил или имидазолил, где указанный алкил, циклоалкил, фенокси, фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, пирролил и имидазолил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, CN и OH, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора.

В другом варианте осуществления формулы I R^{11} означает F, Cl, Br, OH, $NR^{12}R^{13}$, CF_3 , OCF_3 , CN, (C_1-C_4) алкил, $O(C_1-C_4)$ алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, $O(C_3-C_6)$ циклоалкил, фенокси, фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, пирролил или имидазолил, где указанный алкил, циклоалкил, фенокси, фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, пирролил и имидазолил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, CN и OH, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора.

В другом варианте осуществления формулы I R^{11} означает F, Cl, Br, метил, метокси, этил, этокси, пропил, CF_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , циклопропил, $NR^{12}R^{13}$ или CN.

В другом варианте осуществления формулы I R^{11} означает F, Cl, Br, метил, метокси, этил, этокси, пропил, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$ или циклопропил.

В другом варианте осуществления формулы I R^{12} означает H или (C_1-C_4) алкил.

В другом варианте осуществления формулы I R^{13} означает H или (C_1-C_4) алкил.

В другом варианте осуществления формулы II, m равно 0, 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления формулы II, m равно 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления формулы II, m равно 0 или 1.

В соединениях формулы I или II атомы могут характеризоваться своим природным содержанием изотопов или один или несколько атомов могут искусственно быть обогащены конкретным изотопом, обладающим таким же атомным номером, но атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Настоящее изобретение включает все

подходящие изотопозамещенные варианты соединений формулы I или II. Например, разные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H или D). Протий является преобладающим изотопом водорода, находящимся в природе. Обогащение дейтерием может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* или возможность использования меньших доз, или может дать соединение, применимое в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно обогащенные соединения формулы I или II можно получить без проведения обширных экспериментов по обычным методикам, хорошо известным специалистам в данной области техники, или по методикам, аналогичным описанным на схемах и в примерах в настоящем изобретении, с использованием подходящих изотопно обогащенных реагентов и/или промежуточных продуктов.

Если явно не указано иное, все диапазоны, указанные в настоящем изобретении являются включающими. Например, гетероарильное кольцо, описанное, как содержащее от "1 до 3 гетероатомов", означает, что кольцо может содержать 1, 2 или 3 гетероатома. Также следует понимать, что любой диапазон, указанный в настоящем изобретении, включает в свой объем все поддиапазоны этого диапазона. Окисленные формы гетероатомов N и S также включены в объем настоящего изобретения.

Специалист в данной области техники должен понимать, что атомы углерода в органических молекулах часто могут быть заменены атомами кремния с образованием аналогичных стабильных соединений. Например, атомы углерода в алкильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклических группах часто могут быть заменены атомами кремния с образованием стабильных соединений. Все такие соединения включены в объем настоящего изобретения.

Если любая переменная (например, R) встречается более одного раза в любом компоненте или в формуле I, или в любой другой формуле, изображающей и описывающей соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации дают стабильные соединения.

Некоторые из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут содержать асимметрические центры и могут существовать в виде смесей стереоизомеров, или в виде отдельных диастереоизомеров или энантиомеров. Все изомерные формы этих соединений, выделенные или в смесях, входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут существовать в виде таутомеров. Для задач настоящего изобретения указание на соединение формулы I или II является указанием на само соединение или на любой из его таутомеров, или на смеси двух или большего количества таутомеров.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для предупреждения, лечения или улучшения протекания болезни Альцгеймера. Соединения

также можно использовать для предупреждения, лечения или улучшения протекания других заболеваний опосредуемых $\alpha 7$ nAChR, таких как шизофрения, расстройства сна, болезнь Паркинсона, аутизм, синдром микроделеции, воспалительные заболевания, нарушений, сопровождающихся болью (включая острую боль, воспалительную боль и невропатическую боль) и когнитивные нарушения (включая слабое когнитивное нарушение). Другие патологические состояния, которые можно предупреждать, лечить или улучшать их протекание соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают легочную гипертензию, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму, недержание мочи, глаукому, трисомию 21 (синдром Дауна), амилоидную ангиопатию головного мозга, дегенеративное слабоумие, наследственное кровоизлияние в головной мозг с амилоидозом голландского типа (HCHWA-D), болезнь Крейтцфельда-Якоба, прионные нарушения, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий супрануклеарный паралич, травма головы, удар, панкреатит, миозит с включенными тельцами, другие периферические амилоидозы, диабет, заболевания почек, рак и атеросклероз.

В предпочтительных вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для предупреждения, лечения или улучшения протекания болезни Альцгеймера, когнитивные нарушения, шизофрении, нарушений, сопровождающееся болью и расстройств сна. Например, соединения можно использовать для предупреждения слабоумия типа болезни Альцгеймера, а также для лечения ранней стадии, промежуточной стадии или поздней стадии слабоумия типа болезни Альцгеймера.

Потенциальные шизофренические патологические состояния или нарушения, для которых можно использовать соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают одно или несколько следующих патологических состояний или заболеваний: шизофрения или психоз, включая шизофрению (параноидную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофреноподобное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство вследствие общего состояния здоровья и обусловленное действием вещества или обусловленное действием наркотиков (фенциклидин, кетамин и другие диссоциативные анестетики, амфетамин и другие психостимуляторы и кокаин) психотическое нарушение, психоз, связанный с аффективными расстройствами, краткий реактивный психоз, шизоаффективный психоз, нарушения "шизофренического спектра", такие как шизоидные или шизотипические личностные нарушения, или заболевания, связанные с психозом (такие как большая депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) нарушение, болезнь Альцгеймера и синдром посттравматического стресса), включая позитивные и негативные симптомы шизофрении и других психозов; когнитивные нарушения, включая слабоумие (связанное с болезнью Альцгеймера, ишемией, мультиинфарктным слабоумием, травмой, проблемами с сосудами или ударом, HIV, болезнью Паркинсона,

болезнью Гентингтона, болезнью Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, перинатальной гипоксией, другими общими патологическими состояниями или злоупотреблением алкоголем или наркотиками); бред, амнестические нарушения или возрастное когнитивное ухудшение.

Таким образом, в другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения, лечения или улучшения протекания шизофрении или психоза, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. В настоящее время пересмотренный текст четвертого издания публикации Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) включает диагностическое средство, которое включает параноидную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную шизофрению и вызванное токсикоманией психотическое расстройство. При использовании в настоящем изобретении термин "шизофрения или психоз" включает лечение таких психических расстройств, как описанные в DSM-IV-TR. Специалист в данной области техники должен понимать, что имеются альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации психических расстройств, и что эти системы изменяются по мере развития медицины и науки. Таким образом, термин "шизофрения или психоз" включает аналогичные нарушения, которые описаны в других диагностических источниках.

Потенциальные состояния или нарушения сна, для которых можно использовать соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают улучшение качества сна; повышение качества сна; увеличение поддержания сна; увеличение отношения количества времени, когда субъект спит, к количеству времени, когда субъект пытается заснуть; уменьшение длительности засыпания или времени до начала засыпания (времени, когда он засыпает); уменьшение затруднений при засыпании; увеличение продолжительности непрерывного сна; уменьшение количества пробуждений во время сна; уменьшение количества ночных пробуждений; уменьшение времени от начального засыпания до пробуждения; увеличение общей длительности сна; уменьшение фрагментации сна; изменение расположения по времени, частоты или длительности количества эпизодов REM (быстрый сон); изменение расположения по времени, частоты или длительности количества эпизодов медленного сна (т. е. стадий 3 или 4); увеличение длительности и относительной длительности стадии 2 сна; стимулирование медленного сна; усиление EEG-дельта активности во время сна; увеличение дневной активности; уменьшение дневной сонливости; лечение или уменьшение чрезмерной дневной сонливости; инсомния; гиперсомния; нарколепсия; прерывание сна; апноэ во сне; бессонница; ночная миоклония; прерывания эпизодов REM; нарушение суточного ритма организма; смещение нарушений сна у работников; диссомнии; ночные страхи; инсомнии, связанные с депрессией; эмоциональные расстройства/расстройства настроения; а также сомнамбулизм и ночное недержание мочи; и возрастные расстройства сна; вечернее обострение болезни Альцгеймера; патологические состояния, связанные с суточным

ритмом, а также умственные и физические нарушения, связанные с пересечением временных поясов и со скользящим графиком работы; патологические состояния, обусловленные лекарственными средствами, которые уменьшают REM в качестве побочного эффекта; синдромы, которые сопровождаются невосстановлением сна и мышечной болью или апноэ во сне, которое связано с нарушениями дыхания во время сна; и патологические состояния, которые приводят к ухудшению качества сна.

Нарушения, сопровождающиеся болью, для которых можно использовать соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают невропатическую боль (такую как постгерпетическая невралгия, поражение нерва, "динии", например, вульводиния, фантомные боли в ампутированных конечностях, вывих зуба, болезненная диабетическая невропатия, болезненная травматическая мононевропатия, болезненная полиневропатия); синдромы центральной боли (потенциально вызванные практически любым поражением на любом уровне нервной системы); синдромы послеоперационной боли (например, синдром постмастэктомии, постторакалотомический синдром, боль в культе); боль в костях и суставах (остеоартрит); повторяющуюся боль при движении; зубную боль; боль при раке; миофасциальную боль (поражение мышц, фибромиалгия); периоперационную боль (общая хирургия, гинекологическая); хроническая боль; дисменорею, а также боль, связанную со стенокардией, и воспалительную боль разной этиологии (например, остеоартрит, ревматоидный артрит, ревматическое заболевание, теносиновит и подагра); головную боль; мигрень и сильную приступообразную головную боль с периодическими рецидивами; первичную гипералгезию; вторичную гипералгезию; первичную аллодинию; вторичную аллодинию; или другую боль, вызванную центральной сенсibilизацией.

Потенциальные патологические состояния или нарушения, которые включают сильный воспалительный компонент, для которых можно использовать соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают одно или несколько следующих патологических состояний или заболеваний: диабет (системное воспаление при диабете, проявляющееся в увеличении содержания в крови цитокинов, например, IL-6 и TNF α , которые могут привести к резистентности к инсулину); астма; артрит; муковисцидоз; сепсис; язвенный колит; воспалительная болезнь кишечника; атеросклероз; нейровоспаление, связанное с нейродегенеративными заболеваниями (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височное слабоумие, кортикобазальная дегенерация, болезнь Пика, прогрессирующий супрануклеарный паралич, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз).

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно использовать для предупреждения или лечения или улучшения протекания дискинезии и защиты от нейродегенерации в нигростриарных нейронах при болезни Паркинсона. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для уменьшения переносимости и/или зависимости от лечения боли опиоидами и синдрома

отмены например, алкоголя, опиоидов и кокаина.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая обладает эффективностью исходного соединения и которая не является биологически или в другом отношении нежелательной (например, не является токсичной и в ином отношении вредной для ее реципиента). Подходящие соли включают соли присоединения с кислотами, который можно, например, получить смешиванием раствора соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или бензойная кислота. Многие из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, содержат кислый фрагмент и в этом случае подходящие их фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочного металла (например, соли натрия или калия), соли щелочноземельного металла (например, соли кальция или магния), и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, такие как четвертичные аммониевые соли. Также в случае наличия карбоксильной ($-\text{COOH}$) или гидроксигруппы фармацевтически приемлемые сложные эфиры можно использовать для изменения характеристик растворимости или гидролиза соединения.

Типичные соли присоединения с кислотами включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты ("мезилаты"), нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные, как тозилаты) и т. п. Кроме того, рассмотрены кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически приемлемых солей из основных фармацевтических соединений, например, см. P. Stahl et al, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1):1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33:201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их сайте в интернете).

Типичные основные соли включают соли аммония, соли щелочного металла, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельного металла, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как дициклогексиламин, трет-бутиламин, холин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п. Основные азотсодержащие группы можно кватернизовать реагентами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и

фенэтилбромиды) и др.

Для предупреждения, лечения или улучшения протекания когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении, вызванной L-ДОПА дискинезии и воспаления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно в форме соли, можно вводить любыми средствами, которые обеспечивают взаимодействие активного средства с положением воздействия средства. Их можно вводить с помощью одного или нескольких обычных средств, доступных для применения с лекарственными средствами, в виде отдельных терапевтических средств или в комбинации терапевтических средств. Их можно вводить по отдельности, но обычно вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, например, можно вводить с помощью одного или нескольких следующих путей: перорально, парентерально (включая методики подкожных инъекций, внутривенной, внутримышечной, надчревной инъекции или инфузии), путем ингаляции (например, в виде спрея) или ректально, в форме разовой дозы фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения и обычных нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ и разбавителей. Жидкие препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и т. п.) можно получить по методикам, известным в данной области техники, и можно использовать любую из обычных средств, такие как вода, гликоли, масла, спирты и т. п. Твердые препараты, подходящие для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки), можно получить по методикам, известным в данной области техники и можно использовать такие твердые инертные наполнители, как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие, разрыхляющие агенты и т. п. Перентеральные композиции можно получить по методикам, известным в данной области техники и обычно используют стерильную воду в качестве носителя и необязательно другие ингредиенты, такие как средства, увеличивающие растворимость. Растворы для инъекции можно получить по методикам, известным в данной области техники, где носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь физиологического раствора и глюкозы. Дополнительное описание методик, подходящих для использования при получении фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, и ингредиентов, подходящих для использования в указанных композициях, приведены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition (ed. A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990).

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально в дозе в диапазоне от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела в сутки млекопитающему (например, человеку) в одной дозе или в разделенных дозах. Диапазон величины одной дозы равен от 0,01 до 500 мг/кг массы тела в сутки перорально в одной дозе или в разделенных дозах. Другой диапазон величины одной дозы равен от 0,1 до 100 мг/кг массы тела в сутки перорально в одной дозе или в разделенных дозах. Для перорального введения

композиции можно предоставить в форме таблетки или капсулы, содержащей от 1,0 до 500 мг активного ингредиента, предпочтительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг активного ингредиента для симптоматического подбора дозы для пациента, подвергающегося лечению. Конкретная доза и частота введения для любого конкретного пациента может меняться и зависит от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и длительности действия этого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, пути и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного патологического состояния.

Как отмечено выше, настоящее изобретение также относится к способу предупреждения, лечения или улучшения протекания когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении, вызванной L-ДОПА дискинезии и воспалении соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и фармацевтической композицией, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одно или несколько терапевтических средств, выбранных из группы, включающей для лечения болезни Альцгеймера, например, ингибиторы бета-секретазы; агонист M1 mAChR или PAMs; агонисты M4 mAChR или PAMs; антагонисты mGluR2 или NAMs или PAMs; лиганды или активаторы ADAM 10; ингибиторы гамма-секретазы, такие как LY450139 и TAK 070; модуляторы гамма-секретазы ингибиторы; тау фосфорилирования; ингибиторы транспорта глицина; агонисты LXR β ; конформационные модуляторы ApoE4; антагонисты NR2B; модуляторы андрогенового рецептора; блокаторы образования A β олигомера; агонисты 5-HT₄, такие как PRX-03140; антагонисты 5-HT₆, такие как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65,0155, SRA-333 и ксалипроден; антагонисты 5-HT_{1a}, такие как лекозотан; ингибиторы p25/CDK5; антагонисты рецептора NK1/NK3; ингибиторы COX-2 ингибиторы; ингибиторы LRRK2; ингибиторы HMG-CoA редуктазы; NSAIDs, включая ибупрофен; витамин E; антитела к амилоидам (включая гуманизированные моноклональные антитела к амилоидам), такие как бапинеузимаб, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; противовоспалительные соединения, такие как (R)-флурбипрофен, нитрофлурбипрофен, ND-1251, VP-025, HT-0712 и EHT-202; агонисты PPAR гамма, такие как пиоглитазон и росиглитазон; антагонисты рецептора CB-1 или обратные агонисты рецептора CB-1, такие как AVE1625; антибиотики, такие как доксициклин и рифампин; антагонисты N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора, такие как мемантин, нерамексан и EVT101; ингибиторы холинэстеразы, такие как галантамин, ривастигмин донепезил, такрин, фенсерин, ладостигил и ABT-089; средства, усиливающие секрецию гормона роста, такие как ибутаморен, ибутаморен мезилат и капроморелин; антагонисты гистаминового рецептора H₃, такие как ABT-834, ABT 829, GSK 189254 и CEP16795; агонисты AMPA или модуляторы AMPA, такие как CX-717, LY 451395, LY404187 и S-18986; ингибиторы PDE IV, включая MEM1414, HT0712 и AVE8112; обратные агонисты GABA_A; ингибиторы GSK3 β , включая AZD1080, SAR502250 и CEP16805; нейронные

никотиновые агонисты; селективные агонисты M1; ингибиторы HDAC; и лиганды киназы (MARK), регулирующей сродство микротрубочек; или другие лекарственные средства, которые влияют на рецепторы или ферменты, которые улучшают эффективность, безопасность, удобство или уменьшают нежелательные побочные эффекты или токсичность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Примеры комбинаций соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают комбинации со средствами для лечения шизофрении, например, в комбинации с седативными, снотворными, анксиолитиками, антипсихотическими средствами, средствами для борьбы с состоянием тревоги, циклопирролонами, имидазопиридинами, пиразолопиримидинами, малыми транквилизаторами, агонистами и антагонистами мелатонина, мелатонергическими средствами, бензодиазепинами, барбитуратами, антагонистами 5HT-2 и т. п., такими как: адиназол, аллобарбитал, алонимид, аипразол, амисульприд, амитриптилин, амобарбитал, амоксапин, арипипразол, бентазепам, бензоктамин, бротизолам, бупропион, бусприон, бутабарбитал, буталбитал, капурид, карбоклорал, хлораль бетаин, хлораль гидрат, кломипрамин, клоназепам, клоперидон, клоразепат, хлордiazепоксид, клоретат, хлорпромазин, клозапин, ципразепам, дезипрамин, декскламор, diaзепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгидрамин, доксефин, эстазол, этхлорвинол, этомидат, фенобам, флунизепам, флупентиксол, флуфеназин, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фозазепам, глутетимид, галазепам, галоперидол, гидроксизин, имипрамин, литий, лоразепам, лорметазепам, мапротилин, меклоквалон, мелатонин, мефобарбитал, мепробамат, метаквалон, мидафлур, мидазол, нефазодон, низобамат, нитразепам, нортриптилин, оланзапин, оксазепам, паральдегид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, перфеназин, фенелзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилин, квазепам, кветиапин, реклазепам, рисперидон, ролетамид, секобарбитал, сертралин, супроелон, темазепам, тиоридазин, тиотиксен, траказолат, транилципромаин, тразодон, триазол, треппам, трицетамид, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, венлафаксин, залеплон, зипрасидон, золазепам, золпидем и их соли и их комбинации и т. п., или рассматриваемое соединение можно применять совместно с использованием физических способом, таких как световая терапия или электрическая стимуляция.

В другом варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с леводопа (с использованием или без использования или селективного ингибитора экстрацеребральной декарбоксилазы, такого как карбидопа или бенсеразид), антихолинергетиками, такими как бипериден (необязательно в виде его гидрохлорида или лактата) и тригексифенидил (бензексол)гидрохлорид; ингибиторами COMT, такими как энтакапон, ингибиторами MAO-B, антиоксидантами, антагонистами A2a аденозинового рецептора, холинергическими агонистами, антагонистами рецептора NMDA, антагонистами серотонинового рецептора и агонистами допаминового рецептора, такими как алентемол,

бромокриптин, фенолдопам, лизурид, наксаголид, перголид и прамипексол. Следует понимать, что агонист допамина может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли, например, алентемолгидробромид, бромокриптинмезилат, фенолдопаммезилат, наксаголидгидрохлорид и перголидмезилат.

В другом варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с соединением из классов фенотиазиновых, тиоксантеновых, гетероциклических дибензазепиновых, бутирофеновых, дифенилбутилпиперидиновых и индолонных нейролептических средства. Подходящие примеры фенотиазинов включают хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин и трифлуоперазин. Подходящие примеры тиоксантенов включают хлорпротиксен и тиотиксен. Примером дибензазепина является клозапин. Примером бутирофенона является галоперидол. Примером дифенилбутилпиперидина является пимозид. Примером индолона является молиндолон. Другие нейролептические средства включают локсапин, сульпирид и рисперидон. Следует понимать, что нейролептические средства при использовании в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли, например, хлорпромазингидрохлорид, мезоридазинбезилат, тиоридазингидрохлорид, ацетофеназинмалеат, флуфеназингидрохлорид, флуфеназинэнатат, флуфеназиндеканат, трифлуоперазингидрохлорид, тиотиксенгидрохлорид, галоперидолдеканат, локсапинсукцинат и молиндонгидрохлорид. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапин, галоперидол, пимозид и рисперидон обычно используют в несолевой форме. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации со следующими: ацетофеназин, алентемол, арипипразол, амисуиприд, бензексол, бромокриптин, бипериден, хлорпромазин, хлорпротиксен, клозапин, диазепам, фенолдопам, флуфеназин, галоперидол, леводопа, леводопа с бенсеразидом, леводопа с карбидопа, лизурид, локсапин, мезоридазин, молиндолон, наксаголид, оланзапин, перголид, перфеназин, пимозид, прамипексол, кветиапин, рисперидон, сульпирид, тетрабеназин, фригексифенидил, тиоридазин, тиотиксен, трифлуоперазин или зипрасидон.

Примеры комбинаций соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают комбинации со средствами для лечения боли, такими как нестероидные противовоспалительные средства, такими как аспирин, диклофенак, дуфлунисал, фенпрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, напроксен, оксaproзин, пироксикам, сулиндак и толметин; ингибиторами COX-2, такими как целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, 406381 и 644784; агонистами CB-2, такими как 842166 и SAB378; антагонистами VR-1, такими как AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 и A425619; антагонистами брадикининового рецептора B1, такими как SSR240612 и NVPSAA164; блокаторами и антагонистами натриевых каналов, такими как VX409 и SPI860; ингибиторами синтазы оксида азота (NOS) (включая ингибиторы iNOS и nNOS), такими как SD6010 и 274150; антагонистами сайта глицина, включая лакосамид;

нейронными никотиновыми агонистами, такими как ABT 894; антагонистами NMDA, такими как AZD4282; активаторами калиевых каналов; антагонистами AMPA/каинатного рецептора; блокаторами кальциевых каналов, такими как зиконотид и NMED160; модуляторами GABA-A рецептора Ю (например, агонистом рецептора GABA-A); ингибиторами матричной металлопротеазы (MMP); тромболитическими средствами; опиоидными анальгетиками, такими как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен; ингибирующим фактором нейтрофилов (NIF); прамипексолом, ропиниолом; антихолинергетиками; амантадином; ингибиторами моноаминоксидазы B15 ("MAO-B"); агонистами или антагонистами рецептора 5HT; антагонистами mGlu5, такими как AZD9272; альфа агонисты, такими как AGN XX/YY; нейронными никотиновыми агонистами, такими как ABT894; агонистами или антагонистами рецептора NMDA, такими как AZD4282; антагонистами NK1; селективными ингибиторами обратного захвата серотонина ("SSRI") и/или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина ("SSNRI"), такими как дулоксетин; трициклическими антидепрессантами, модуляторами норэпинефрина; литием; вальпроатом; габапентином; прегабалином; ризатриптаном; золмитриптаном; наратриптаном и суматриптаном.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с соединениями, применимыми для улучшения качества сна и предупреждения и лечения расстройств сна и нарушений сна, включая например, седативные, снотворные, анксиолитические, антипсихотические средства, средства для борьбы с состоянием тревоги, антигистамины, бензодиазепины, барбитураты, циклопирролоны, антагонисты орексина, альфа-1 антагонисты, агонисты GABA, антагонисты 5HT-2, включая антагонисты 5HT-2A и антагонисты 5HT-2A/2C, антагонисты гистамина, включая антагонисты гистамина H3, обратные агонисты гистамина H3, имидазопиридины, малые транквилизаторы, агонисты и антагонисты мелатонина, мелатонергические средства, другие антагонисты орексина, агонисты орексина, агонисты и антагонисты прокинететина, пиразолопиримидины, антагонисты кальциевых каналов Т-типа, триазолопиридины и т. п., такие как: адиназол, аллобарбитал, алонимид, алпразолам, амитриптилин, амобарбитал, амоксапин, армодафинил, APD-125, бентазепам, бензоктамин, бротизолам, бупропион, бусприон, бутабарбитал, буталбитал, капроморелин, капурид, карбоклорал, хлорал бетаин, хлоральгидрат, хлордiazепоксид, кломипрамин, клоназепам, клоперидон, клоразепат, клоретат, клозапин, коназепам, ципразепам, дезипрамин, декскламо, diaзепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгидрамин, доксепин, EMD-281014, эпливансерин, эстазолам, эсзопиклон, этхлоринол, этомидат, фенобам, флуниотразепам, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фозазепам, габоксадол, глутетимид, галазепам, гидроксизин, ибутаморен, имипрамин, индиплон, литий, лоразепам, лорметазепам, LY-156735, мапротилин, MDL-100907, меклоквалон, мелатонин, мефобарбитал, мепробамат, метаквалон, метиприлон, мидафлур, мидазолам, модафинил, нефазодон, NGD-2-73,

низобамат, нитразепам, нортриптилин, оксазепам, паральдегид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, перфеназин, фенелзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилин, квазепам, рамелтеон, реклазепам, ролетамид, секобарбитал, сертралин, супроклон, ТАК-375, темазепам, тиоридазин, тиагабин, траказолат, транилципромайн, тразодон, триазолам, трепипам, трицетамид, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, венлафаксин, залеплон, золазепам, зопиклон, золпидем и их соли, и их комбинации и т. п., или соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно применять совместно с использованием физических способом, таких как световая терапия или электрическая стимуляция.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения слабоумия типа болезни Альцгеймера от умеренного до тяжелого по отдельности или в комбинации с антагонистом рецептора NMDA, таким как мемантин, или в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы (AChEI), таким как донепезил.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения слабоумия типа болезни Альцгеймера от слабого до умеренного по отдельности или в комбинации с галантамином, ривастигмином или донепезилом.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения слабоумия, связанного с болезнью Паркинсона, по отдельности или в комбинации с ривастигмином.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения двигательных флуктуаций у пациентов с запущенной болезнью Паркинсона по отдельности или в комбинации с карбидопа и леводопа.

При использовании комбинированной терапии, предлагаемой в настоящем изобретении, для пациента терапевтические средства в комбинации или фармацевтическую композицию или композиции, содержащие терапевтические средства, можно вводить в любом порядке, например, последовательно, одновременно, вместе, совместно и т. п. Количества разных активных средств в такой комбинированной терапии могут быть разными (разные дозы) или одинаковыми (одинаковые дозы). Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и дополнительное терапевтическое средство могут находиться в фиксированных количествах (дозах) в одной разовой дозированной форме (например, капсуле, таблетке и т. п.).

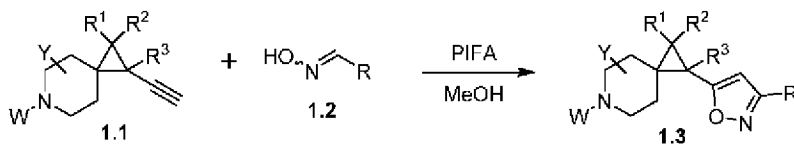
Активность по отношению к позитивному аллостерическому модулятору $\alpha 7$ nAChR (PAM) соединений, предлагаемых в настоящем изобретении исследовали с помощью анализов, известных в данной области техники. $\alpha 7$ nAChR PAMs, описанные в настоящем изобретении, обладают активностями при исследовании по методике локальной фиксации потенциала, как описано в примерах. Исследование проводили с использованием IonFlux HT с применением цельных клеток с популяционной кламп-конфигурации. См. Golden et al. Assay Drug Dev. Technol. (2011) 9:608-619. Для соединений определяли способность модулировать функцию $\alpha 7$ nAChR человека, стабильно экспрессирующихся в линии клеток НЕК в присутствии и при отсутствии

пригодного агониста $\alpha 7$ ацетилхолина. Путем проведения серии таких исследований при разных концентрациях определяли эффективные концентрации $\alpha 7$ nAChR PAMs (EC_{50}). См. Spencer et al. Assay Drug Dev. Technol. (2012) 10:313-324.

Настоящее изобретение также включает способы получения соединений формулы I или II. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно легко получить в соответствии с приведенными ниже схемами реакций и примерами или их модификациями с использованием легко доступных исходных веществ, реагентов и обычных процедур синтеза. В этих реакциях также можно использовать варианты, которые известны специалисту с общей подготовкой в данной области техники, но подробнее не указаны. Кроме того, другие способы получения соединения, предлагаемых в настоящем изобретении, очевидны для специалиста с общей подготовкой в данной области техники с учетом приведенных ниже схем реакций и примеров. Если не указано иное, все переменные являются такими, как определено выше. Приведенные ниже схемы реакций и примеры предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения и его практического осуществления.

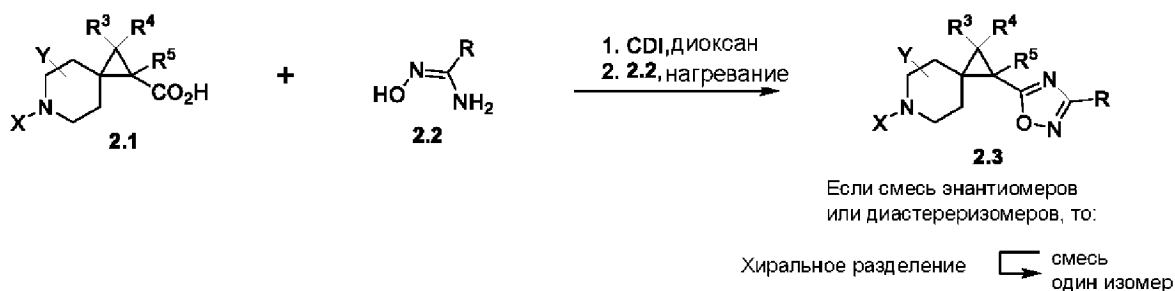
Многие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 1, где алкин 1.1 участвует в [3+2]-циклоприсоединении с нитрилоксидом (образовавшимся *in situ* путем обработки оксима 1.2 с помощью PIFA) и получить изоксазол 1.3. Другие предшественники нитрилоксида, такие как нитроалканы или хлороксимы, можно использовать для проведения этого превращения.

СХЕМА 1



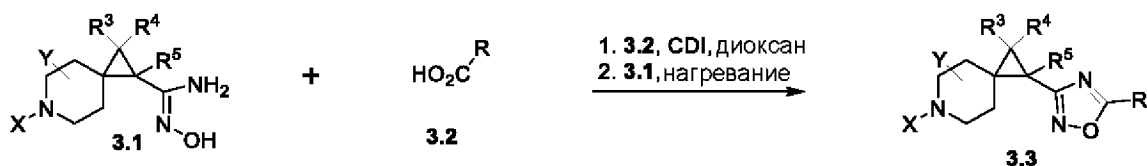
Кроме того, другие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 2, где кислоту 2.1 вводят в реакцию с CDI в диоксане и затем обрабатывают амидоксимом 2.2 в диоксане при повышенной температуре и получают продукт 2.3. Другие реагенты сочетания, такие как EDC и HOAt, и растворители, такие как толуол, дихлорэтан или ДМСО, можно использовать в этом превращении. Если 2.3 является смесью энантиомеров или диастереоизомеров, смесь можно разделить с помощью хиральной хроматографии. Альтернативно, 2.1 и 2.2 можно использовать в качестве отдельных энантиомеров или диастереоизомеров и получить 2.3, обогащенный одним энантиомером или диастереоизомером. Другие методики получения оксадиазола также можно использовать, такие как реакция соответствующего эфира кислоты 2.1 с амидоксимом 2.2 в присутствии карбоната калия (или других оснований) в этаноле (или других растворителях) при повышенной температуре или по реакции кислоты 2.1 с амидоксимом 2.2 в присутствии EDC и HOAt с последующим добавлением ТЗР к реакционной смеси или путем обработки выделенного промежуточного продукта с помощью ТВАФ в ТГФ.

СХЕМА 2



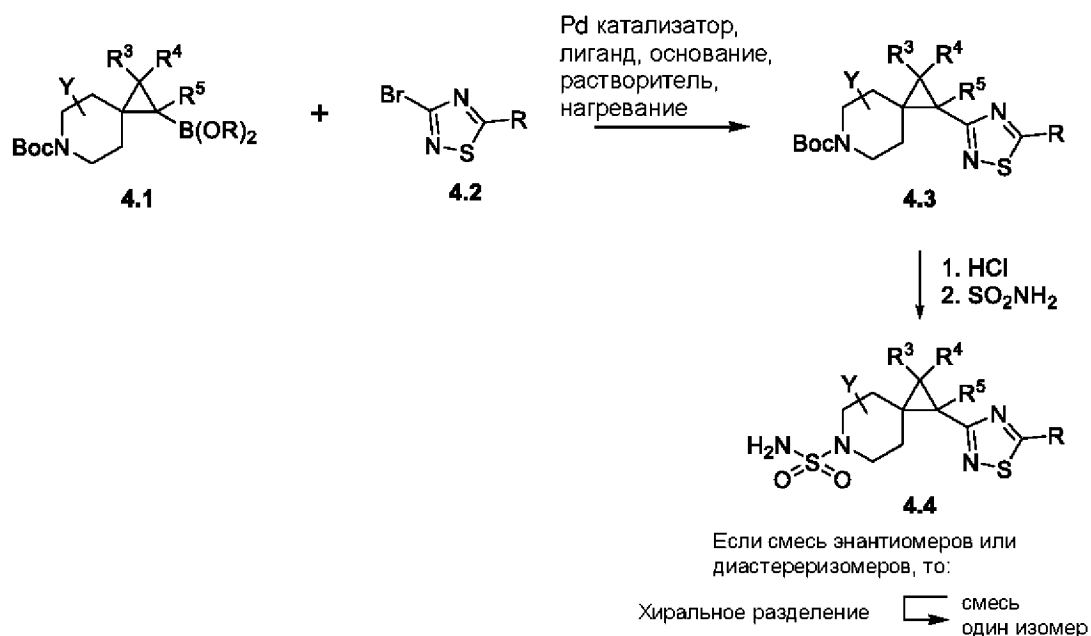
Аналогичным образом, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 3, где промежуточный циклопропан 3.1 теперь содержит амидоксим. Кислоту 3.2 вводят в реакцию с CDI в диоксане и затем обрабатывают амидоксимом 3.1 и нагревают при повышенной температуре и получают продукт 3.3.

СХЕМА 3



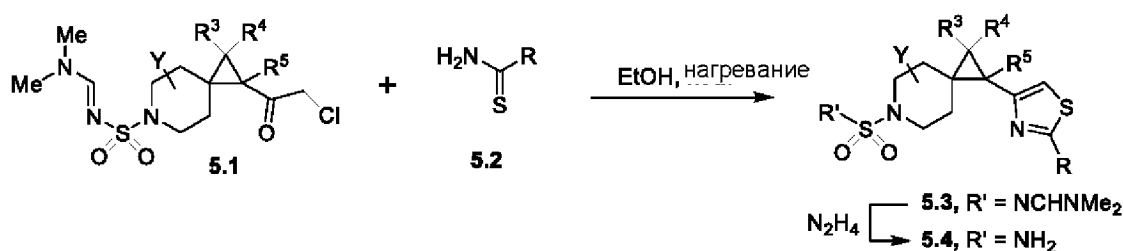
Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 4, где эфир бороновой кислоты (или боронат кислоты или производное бороновой кислоты) 4.1 вводят в реакцию с гетероарилбромидом (или хлоридом, йодидом, трифлатом или тозилатом) 4.2 при катализе палладием и получают продукт 4.3. Множество разных катализаторов (включая другие металлы, такие как никель), лигандов, оснований и растворителей можно использовать в этой реакции. Другие 6- и 5-членные гетероарилгалогениды (такие как 5-хлор-1,2,4-тиадиазол) можно использовать вместо 4.2. Карбамат 4.3 затем обрабатывают с помощью HCl для удаления защитной группы Boc и полученный пиперидин вводят в реакцию с сульфамидом и получают продукт 4.4. Другие сульфамилирующие реагенты можно использовать в этом превращении (например, трет-бутил-(хлорсульфонил)карбамат). Если 4.4 является смесью энантимеров или диастереоизомеров, смесь можно разделить с помощью хиральной хроматографии. Альтернативно, 4.1 и 4.2 можно использовать в качестве отдельных энантимеров или диастереоизомеров и получить 4.4, обогащенный одним энантимером или диастереоизомером.

СХЕМА 4



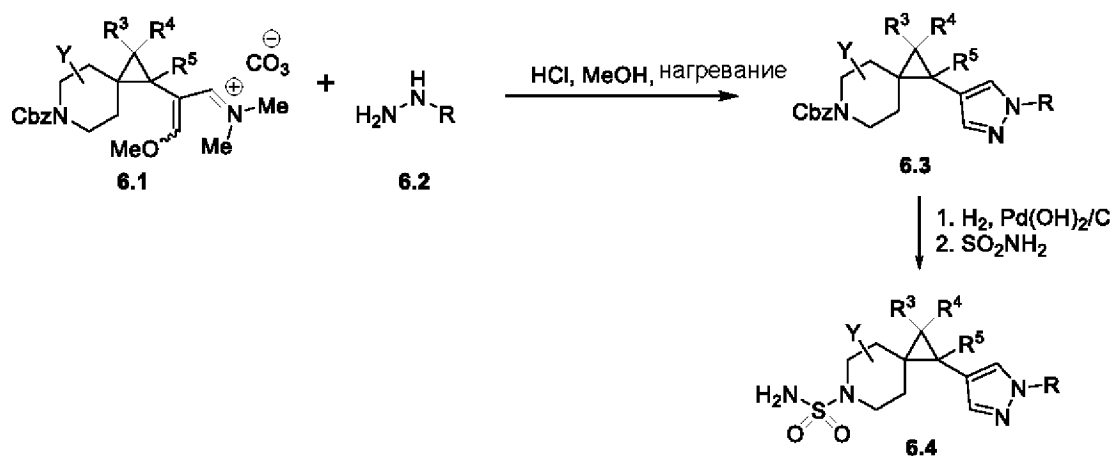
Другие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 5, где галогенкетон 5.1 вводят в реакцию с тиамидом 5.2 в этаноле при повышенной температуре и получают тиазол 5.3. Слабые кислоты Льюиса и другие галогениды и растворители также можно использовать для проведения этого превращения. Кроме того, дегидратирующие реагенты можно использовать для завершения образования гетероцикла после сочетания 5.1 и 5.2 и основание-амин можно включить для связывания кислоты, образовавшейся во время реакции. Вариант 5.2, в котором тиамид заменен амидином, можно использовать и получить соответствующий имидазол, который затем можно N-алкилировать путем обработки алкилгалогенидом в присутствии основания. Затем диметилформамидиновую защитную группу можно удалить путем обработки гидразином и получить продукт 5.4.

СХЕМА 5



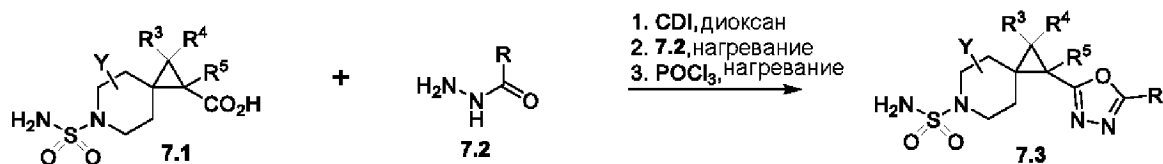
Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 6, где иминиевую соль 6.1 вводят в реакцию с гидразином 6.2 в присутствии HCl в метаноле при повышенной температуре и получают пиразол 6.3. Пиразол 6.3 затем обрабатывают водородом в присутствии гидроксида палладия на угле для удаления карбоксибензильной защитной группы, затем по реакции полученного пиперидина с сульфамидом получают продукт 6.4.

СХЕМА 6



Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 7, где кислоты 7.1 вводят в реакцию с CDI в 1,4-диоксане и затем обрабатывают ацилгидразидом 7.2 при повышенной температуре, затем дегидратируют полученный амид путем обработки оксихлоридом фосфора(V) при повышенной температуре и получают продукт 7.3. Другие реагенты сочетания и условия можно использовать для проведения этого превращения. Кроме того, другие дегидратирующие реагенты, такие как реагент Берджеса или трифторуксусный ангидрид, можно использовать для этого превращения.

СХЕМА 7



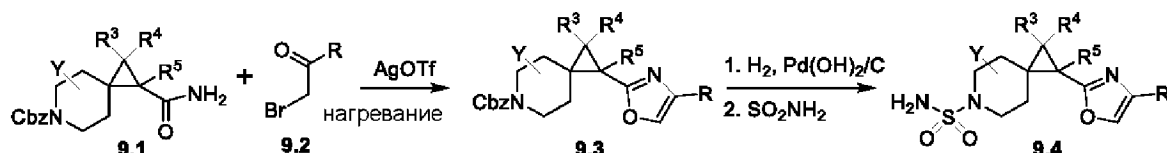
Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 8, где кислоту 7.1 вводят в реакцию с ацилгидразидом 7.2 в присутствии HATU и NMM. Другие реагенты сочетания и условия можно использовать для проведения этого превращения. Полученный амид затем обрабатывают реагентом Лавессона и нагревают при повышенной температуре и получают тиадиазол 8.1. Другие тионирующие реагенты, такие как P_4S_{10} и гексаметилдисилоксан или гексаметилдисилатиан, и растворители, такие как 1,4-диоксан, можно использовать для этого превращения. Кроме того, дегидратирующие реагенты, такие как PTSA, можно использовать для завершения образования гетероцикл после тионирования.

СХЕМА 8



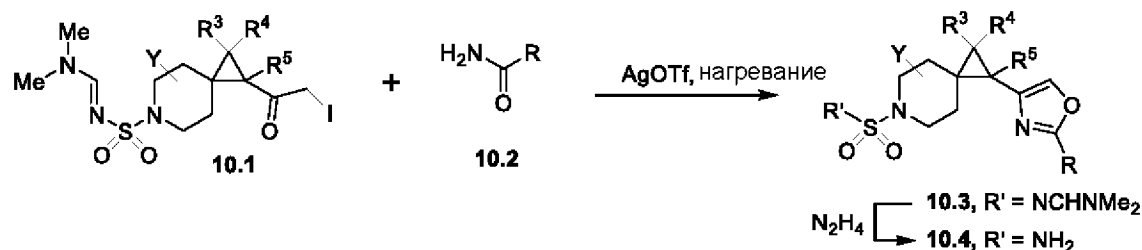
Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 9, где амид 9.1 вводят в реакцию с галогенкетонем 9.2 в присутствии трифторметансульфоната серебра при повышенной температуре и получают оксазол 9.3. Другие слабые кислоты Льюиса, такие как диэтилэфират трифторида бора, и галогениды, такие как хлорид или йодид, можно использовать для проведения этого превращения. Кроме того, дегидратирующие реагенты можно использовать для завершения образования оксазола после сочетания 9.1 и 9.2. Как показано на схеме 6, затем можно использовать двустадийную последовательность и получить сульфамид 9.4.

СХЕМА 9



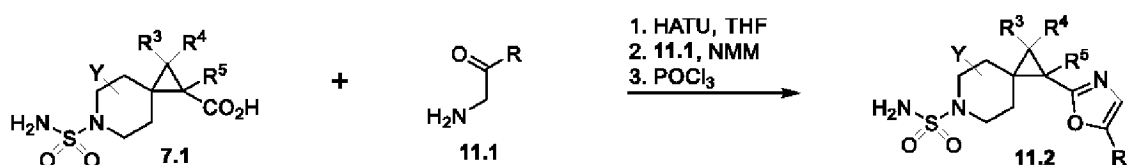
Другие региоизомерные оксазолы, предлагаемые в настоящем изобретении, аналогичным образом можно получить в соответствии со схемой 10, где галогенкетон 10.1 вводят в реакцию с амидом 10.2 в присутствии трифторметансульфоната серебра при повышенной температуре и получают оксазол 10.3. Слабые кислоты Льюиса и другие галогениды и растворители также можно использовать для проведения этого превращения. Кроме того, дегидратирующие реагенты можно использовать для завершения образования гетероцикла после сочетания 10.1 и 10.2 и основание-амин можно включить для связывания кислоты, образовавшейся во время реакции. Затем диметилформамидиновую защитную группу можно удалить путем обработки гидразином и получить продукт 10.4.

СХЕМА 10



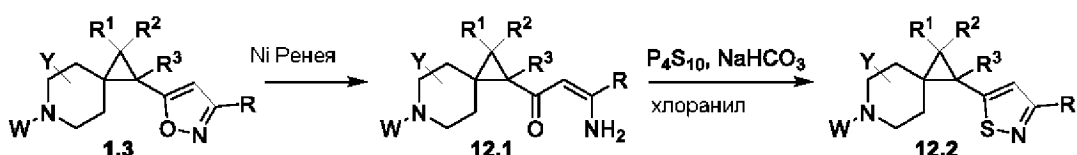
Другие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 11, где кислоту 7.1 вводят в реакцию с НАТУ в тетрагидрофуране и затем обрабатывают аминокетоном 11.1, затем проводят циклодегидратацию полученного амида путем обработки оксихлоридом фосфора(V) и получают продукт 11.2. Другие реагенты сочетания и дегидратирующие реагенты и условия можно использовать для проведения этого превращения.

СХЕМА 11



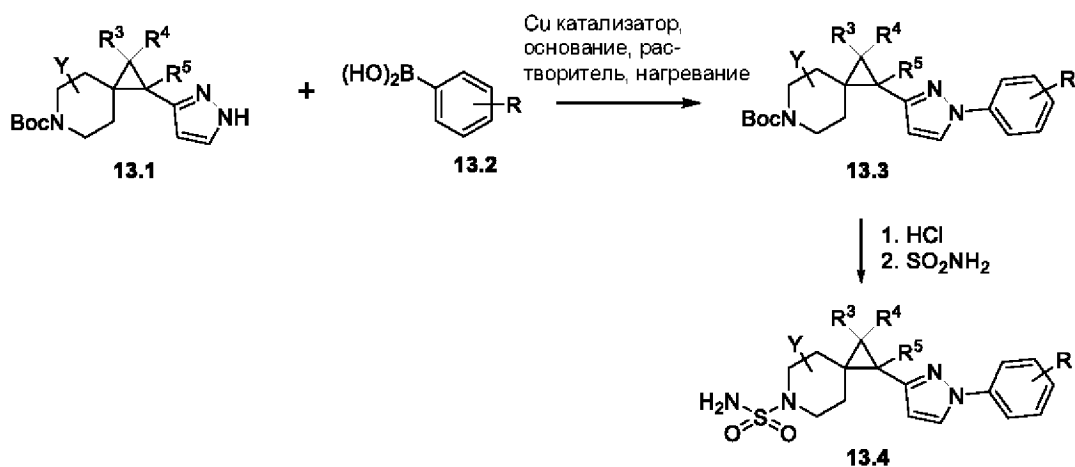
Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 12, где изоксазол 1.3 обрабатывают никелем Ренея и получают винилогичный амид 12.1. Затем винилогичный амид 12.1 можно ввести в реакцию с P_4S_{10} в присутствии хлоранила и бикарбоната натрия и получить изотиазол 12.1. Другие тионирующие реагенты, такие как реагент Лавессона, можно использовать в этом превращении.

СХЕМА 12



Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 13, где пиразол 13.1 вводят в реакцию с арилбороновой кислотой 13.2 при катализе медью в присутствии кислорода и получают продукт 13.3. Альтернативно, арил- или гетероарилгалогенид можно использовать вместо 13.2 с палладиевым или медным катализатором в присутствии основания и подходящего лиганда в инертной атмосфере и получить продукты, аналогичные 13.3. Затем карбамат 13.3 обрабатывают с помощью HCl для удаления защитной группы Boc и полученный пиперидин вводят в реакцию с сульфамидом и получают продукт 13.4. Другие сульфамилирующие реагенты можно использовать в этом превращении (например, трет-бутил-(хлорсульфонил)карбамат с последующим удалением группы Boc с помощью HCl).

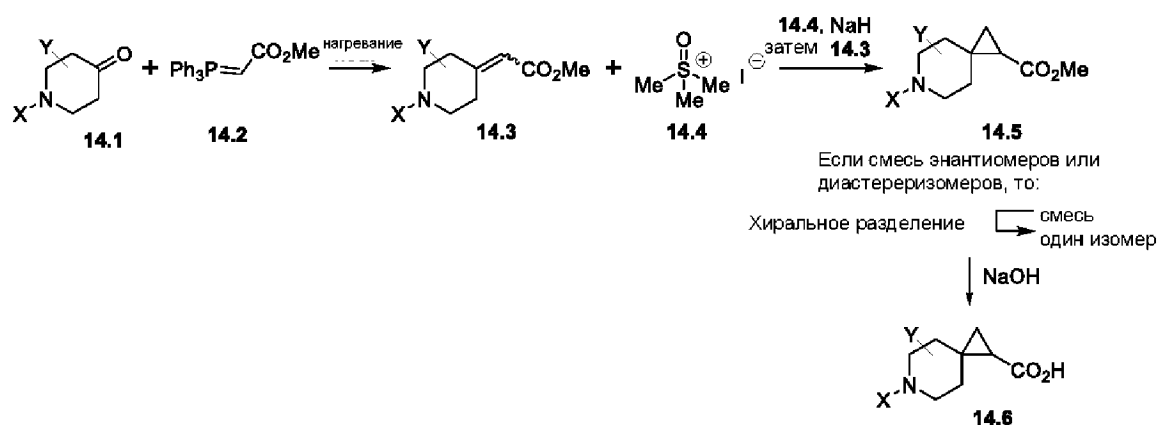
СХЕМА 13



Промежуточные продукты, такие как 14.6, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 14, которая начинается с олефинирования по

Виттигу кетона 14.1 по реакции с фосфораном 14.2 при повышенной температуре и получают продукт 14.3. Затем α,β -ненасыщенный сложный эфир 14.3 вводят в реакцию с илидом, образовавшимся путем обработки предшественника 14.4 гидридом натрия, и получают циклопропан 14.5. Другие основания, такие как трет-бутоксид калия, можно использовать в этом превращении. Альтернативно, 14.1 можно превратить в соответствующий концевой олефин путем обработки метилтрифенилфосфораном и последующим введением в реакцию с этилдиазоацетатом в присутствии родиевого, медного или палладиевого катализатора с образованием этилового эфира аналога соединения 14.5. Три- и тетразамещенные олефины можно использовать в этом последнем превращении и получить циклопропаны с высокой степенью замещения. Хиральные лиганды можно использовать в этих реакциях включения карбена (такие как (R, R)-(-)-2,2'-изопропилиденбис(4-трет-бутил-2-оксазолин), применяющийся в присутствии трифлата меди(I)) и получить энантио- или диастереобогащенные продукты. Затем циклопропан 14.5 омыляют путем обработки гидроксидом натрия и получают кислоту 14.6.

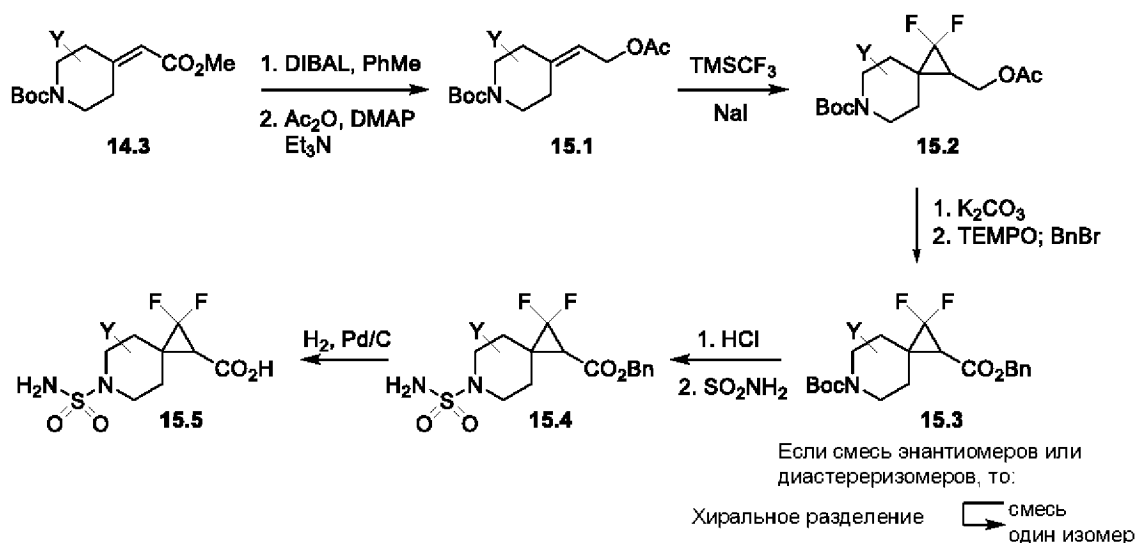
СХЕМА 14



Промежуточные продукты, такие как 15.5, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 15, которая начинается с восстановления α,β -ненасыщенного сложного эфира 14.3 путем обработки с помощью DIBAL, затем проводят превращение полученного аллилового спирта в соответствующий ацетат 15.1 по реакции с уксусным ангидридом в присутствии DMAP и триэтиламина. Другие восстановительные реагенты, ацетилирующие реагенты и основания можно использовать в этом превращении. Затем аллилацетат 15.1 можно дифторциклопропанировать путем обработки (триметилсилил)трифторметаном в присутствии йодида натрия и получить дифторциклопропан 15.2. Другие источники дифторкарбена (такие как (бромдиформетил)триметилсилан или хлордифторацетат натрия) и инициаторы (такие как соли тетраалкиламмония) можно использовать в этом превращении. Удаление ацетатной группы из 15.2 можно провести путем обработки карбонатом калия и окислением полученного спирта в соответствующую кислоту по реакции с TEMPO. Затем эту кислоту можно превратить в бензиловый сложный эфир 15.3 путем обработки бензилбромидом. Затем сложный эфир 15.3 можно обработать с помощью HCl для

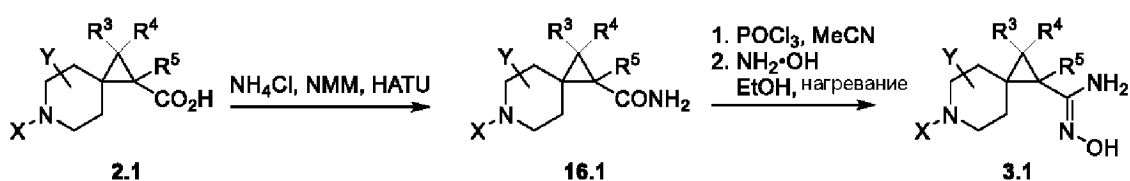
удаления группы Вос и полученный пиперидин ввести в реакцию с сульфамидом и получить продукт 15.4. Удаление бензильной сложноэфирной группы можно провести путем обработки палладием на угле в присутствии водорода и получить кислоту 15.5.

СХЕМА 15



Промежуточные продукты, такие как 3.1, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 16. Эта последовательность начинается с кислоты 2.1, которую превращают в амид 16.1 путем сочетания с хлоридом аммония в присутствии HATU и NMM (другие реагенты сочетания и основания также можно использовать для этой реакции). Затем амид 16.1 дегидратируют с помощью POCl₃ (другие дегидратирующие реагенты также можно использовать), затем обработкой полученного нитрила гидроксиламином получают амидоксимом 3.1.

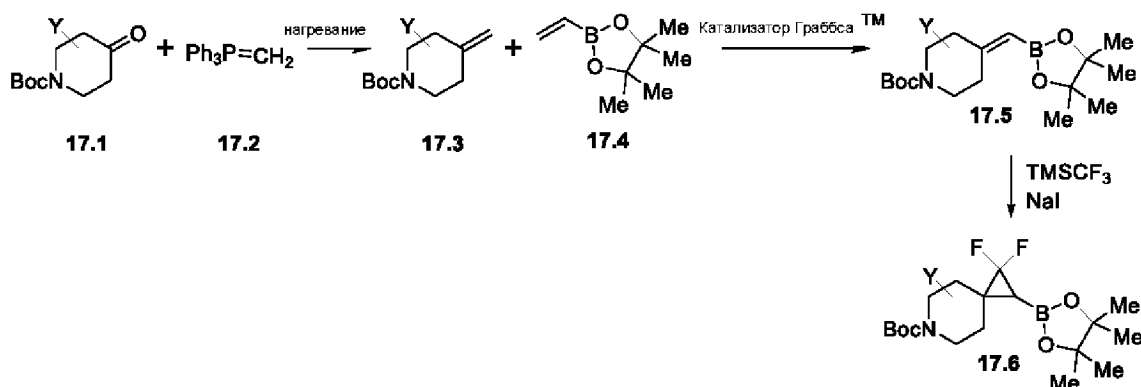
СХЕМА 16



Промежуточные продукты, такие как 17.6, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 17, которая начинается с олефинирования по Виттигу кетона 17.1 по реакции с фосфораном 17.2 при повышенной температуре с получением концевой олефина 17.3. Затем алкен 17.3 вводят в реакцию с винилборонатом 17.4 в присутствии Катализатора ГраббсаTM 2-го поколения и получают винилборонат 17.5. Другие катализаторы перекрестного метатезиса (такие как катализатор Жана или катализатор Ховейда-Граббса) можно использовать в этом превращении. Затем винилборонат 17.5 можно дифторциклопропанить путем обработки (триметилсилил)трифторметаном в присутствии йодида натрия и получить дифторциклопропан 17.6. Другие источники дифторкарбена (такие как

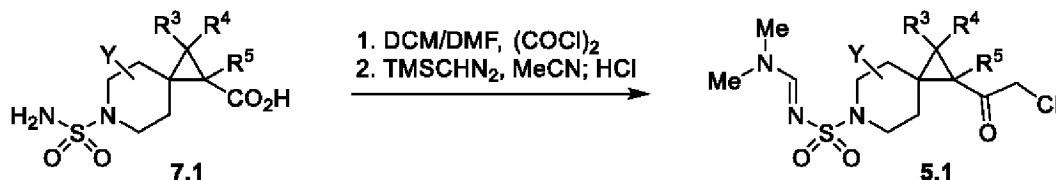
(бромдифторметил)триметилсилан или хлордифторацетат натрия) и инициаторы (такие как тетраалкиламмониевые соли) можно использовать в этом превращении.

СХЕМА 17



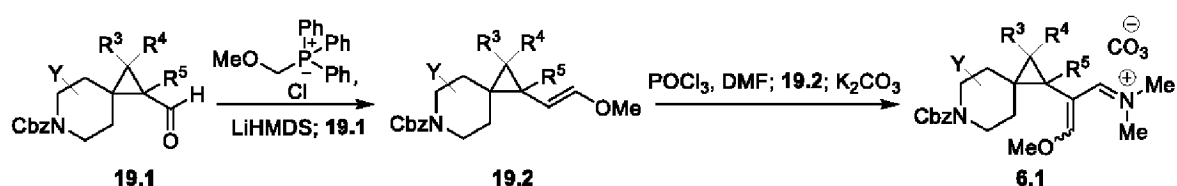
Промежуточные продукты, такие как 5.1, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 18, где раствор кислоты 7.1 в дихлорметане и N,N-диметилформамиде обрабатывают оксалилхлоридом с получением соответствующего ацилхлорида. Затем этот ацилхлорид вводят в реакцию с (триметилсилил)дiazометаном, затем с HCl и получают хлоркетон 5.1. Этот хлоркетон можно превратить в соответствующий йодид путем обработки йодидом натрия в ацетоне.

СХЕМА 18



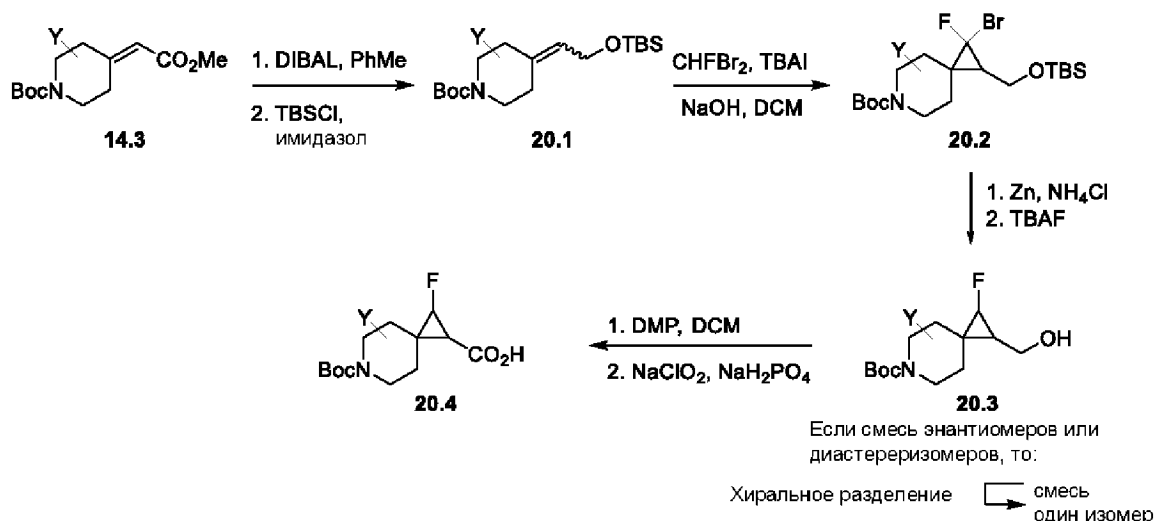
Промежуточные продукты, такие как 6.1, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 19. Эта последовательность начинается с обработки (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорид с помощью LiHMDS с последующей реакцией полученного ильда с альдегидом 19.1 с получением простого эфира енола 19.2. Затем простой эфир енола 19.2 можно добавить к предварительно полученному реагенту Висмайера-Хаака (полученному путем обработки DMF с помощью POCl_3) и получить иминиевую соль 6.1.

СХЕМА 19



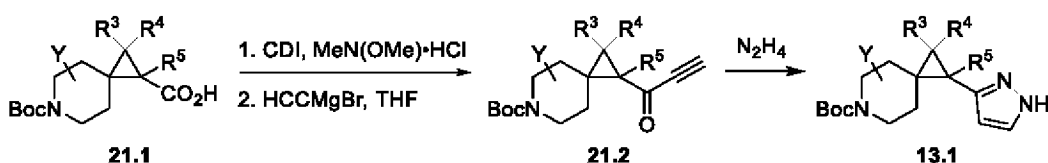
Промежуточные продукты, такие как 20.4, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 20, которая начинается с восстановления α,β -ненасыщенного сложного эфира 14.3 путем обработки с помощью DIBAL, затем проводят превращение полученного аллилового спирта в соответствующий простой силиловый эфир 20.1 по реакции с TBSCl в присутствии имидазола. Другие восстановительные реагенты, силилирующие реагенты и основания можно использовать в этом превращении. Затем аллилсилиловый простой эфир 20.1 можно бромфторциклопропанировать путем обработки дибром(фтор)метаном в присутствии TBAI и гидроксида натрия и получить бромфторциклопропан 20.2. После восстановления бромфторциклопропана 20.2 путем обработки с помощью Zn в присутствии хлорида аммония можно удалить простую эфирную силильную защитную группу по реакции с TBAF и получить фторциклопропиловый спирт 20.3. Двухступенчатое окисление спирта 20.3 можно провести путем проводимой сначала обработки с помощью DMP с последующей реакцией полученного альдегид с хлорита натрия и получить кислоту 20.4.

СХЕМА 20



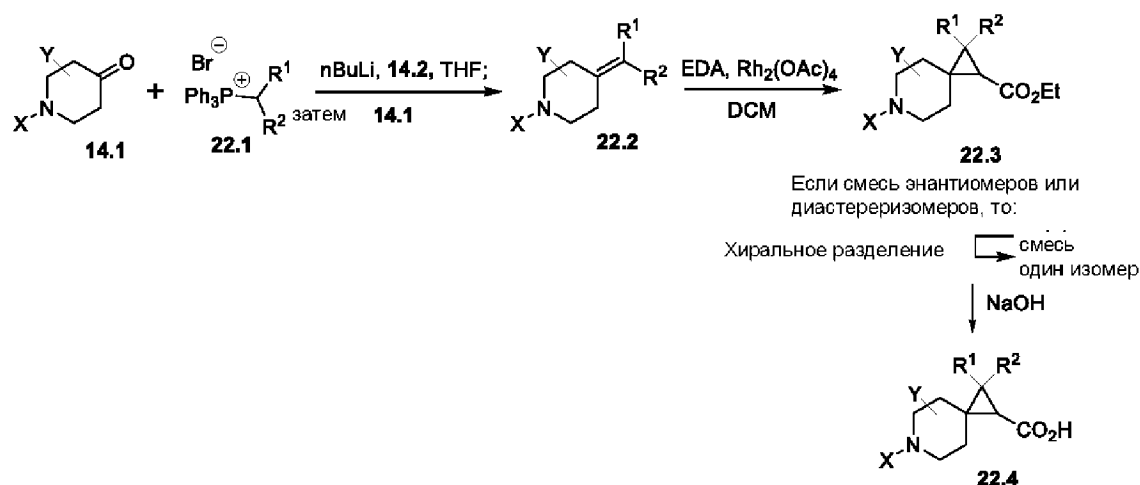
Промежуточные продукты, такие как 13.1, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 21. Эта последовательность начинается с обработки кислоты 21.1 с помощью CDI и реакции полученного ацилимидазола с N,O-диметилгидроксиламингидрохлоридом с получением соответствующего амида Вайнреба. Затем амид Вайнреба можно обработать этинилбромидом магния и получить алкинилкетон 21.2. Затем алкинилкетон 21.2 можно обработать гидразином и получить пиразол 13.1.

СХЕМА 21



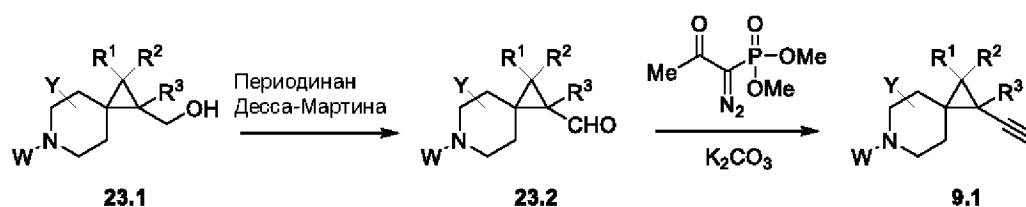
Промежуточные продукты, такие как 22.4, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в соответствии со схемой 22, которая начинается с обработки трифенилфосфонийбромида 22.1 н-буллитием и реакции полученного ильда с пиперидином 14.1 с получением алкена 22.2. Затем алкен 22.2 можно ввести в реакцию с этилдиазоацетатом в присутствии ацетата родия и получить циклопропан 22.3. Другие металлы, такие как медь или палладий, можно использовать в этом превращении. Хиральные лиганды можно использовать в этих реакциях включения карбена (такие как (R, R)-(-)-2,2'-изопропилиденбис(4-трет-бутил-2-оксазолин), проводимых в присутствии трифлата меди(I)) и получить энантио- или диастереобогащенные продукты. Затем циклопропан 22.3 омыляют путем обработки гидроксидом натрия и получают кислоту 22.4.

СХЕМА 22



Промежуточные продукты, такие как алкин 1.1, можно получить в соответствии со схемой 23. Спирт 23.1 можно окислить путем обработки перйодинаном Десса-Мартина и получить альдегид 23.2. Другие окислительные реагенты (такие как реагент Коллина, РСС или PDC) можно использовать в этих превращениях. Затем альдегид 23.2 можно ввести в реакцию с диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонатом в присутствии карбоната калия и получить алкин 9.1. Другие основания можно использовать в этом превращении.

СХЕМА 23



Следует понимать, что соединения и промежуточные продукты, указанные на приведенных выше схемах реакций, можно использовать, как синтетические промежуточные продукты в других схемах, которые включают аналогичные

промежуточные продукты, для получения альтернативных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

В некоторых случаях порядок проведения приведенных выше схем реакций можно менять для облегчения проведения реакций или исключения образования нежелательных продуктов реакции. Кроме того, разные стратегии применения защитных групп, известные специалисту по органическому синтезу, можно использовать для облегчения проведения реакций или исключения образования нежелательных продуктов реакции.

В некоторых случаях конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем операций с заместителями. Эти операции могут включать, но не ограничиваются только ими, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование и гидролиз, которые обычно известны специалистам в данной области техники.

Приведенные ниже примеры представлены для более полного понимания настоящего изобретения. Эти примеры являются только иллюстративными и их не следует считать каким-либо образом ограничивающими настоящее изобретение. Если получают рацемическую смесь, энантиомеры можно разделить путем проводимого с помощью хирального разделения SFC с обращенной или нормальной фазой после выделения конечного продукта или подходящего промежуточного продукта с последующей индивидуальной обработкой отдельных изомеров. Следует понимать, что альтернативные методологии также можно использовать при синтезе этих ключевых промежуточных продуктов и соединений примеров. Асимметрические методологии (например, хиральные катализ, вспомогательные вещества) можно использовать, если это возможно или целесообразно. Точный выбор реагентов, растворителей, температур и других условий проведения реакций зависит от природы целевого продукта.

В тексте используются следующие аббревиатуры:

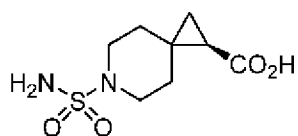
Ac	Ацетил
AIBN	2,2'-азобисизобутиронитрил
Ar	Арил
B ₂ (Pin) ₂	бис(пинаколято)дибор
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
Bn	Бензил
Boc	трет-бутоксикарбонил
BOP	(бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат
уш	уширенный
BSA	бычий сывороточный альбумин
Bu	Бутил
CAN	нитрат аммония-церия(IV)
Cbz	Карбоксибензил

CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
д	дублет
DABCO	диазабицикло[2.2.2]октан
DAST	(диэтиламино)трифторид серы
Dbu	Дибензилиденацетон
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
дд	дублет дублетов
DIBAL	диизобутилалюминийгидрид
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
ДМА	N,N-диметилацетамид
ДМАП	4-(диметиламино)пиридин
DMEM	модифицированная Иглом среда Дульбекко (большое содержание глюкозы)
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМФ-ДМА	диметилацеталь N,N-диметилформамида
DMP	перйодинан Десса-Мартина
DMPU	N,N'-диметилпропиленмочевина
ДМСО	Диметилсульфоксид
DPBF	1,3-дифенилизобензофуран
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
экв.	эквиваленты
ESI	ионизация электрораспылением
Et	Этил
FBS	фетальная бычья сыворотка
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат
HEPES	N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-(2-этансульфоновая кислота)
HMDS	Гексаметилдисилазан
HMTA	Гексаметилентетрамин
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT	1-гидроксибензотриазол

HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	герц
Imid	Имидазол
i-Pr	Изопропил
J	константа взаимодействия
LAH	алюмогидрид лития
LCMS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LDA	диизопропиламид лития
m/z	отношение массы к заряду
м	мультиплет
mCPBA	3-хлорпербензойная кислота
Me	Метил
MP	макропористый полистирол
Ms	Метансульфонил
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
MW	молекулярная масса
NBS	N-бромсукцинимид
NHS	N-гидроксисукцинимид
n-BuLi	н-бутиллитий
n-HexLi	н-гексиллитий
NMM	N-метилморфолин
NMP	1-метил-2-пирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Oac	Ацетат
P	пентет
PBVB	пиридинийбромид пербромид
PBS	забуференный фосфатом физиологический раствор
PCC	пиридинийхлорхромат
PDC	пиридинийдихромат
Pd/C	палладий на угле
Ph	Фенил
PIFA	[бис(трифторацетокси)йод]бензол
PMBCl	4-метоксибензилхлорид
p-Ts	4-толуолсульфонил

PTSA	пара-толуолсульфоновая кислота
Py	Пиридил
кв	квартет
Rt	комнатная температура
c	синглет
SEM	2-триметилсилилэтоксиметил
SEMCl	2-триметилсилилэтоксиметилхлорид
SFC	надкритическая жидкостная хроматография
SM	исходное вещество
т	триплет
ТЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
TBAF	н-тетрабутиламмонийфторид
TBAI	н-тетрабутиламмониййодид
TBS	трет-бутилдиметилсилил
TBSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
TBDPS	трет-бутилдифенилсилил
TBDPSCl	трет-бутилдифенилсилилхлорид
t-Bu	трет-бутил
TCCA	трихлоризоциануровая кислота
TEA	Триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
Tf	Триформетансульфонил
TCFH	тетраметилхлорформадинийгексафторфосфат
ТГФ	Тетрагидрофуран
TMG	Тетраметилгуанидин
TMSD	Триметилсилилдиазаметан
Trisyl	2,4,6-триизопропилбензолсульфонил
об./об.	объем к объему
X-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 1



(1R)-6-Сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

Стадия А: Этил-(1R)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат

К раствору 6-бензил-1-этил-(1R)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (44,6 г, 141 ммоль) (Brown et al. J. Med. Chem. (2014) 57:733-758) в метаноле (400 мл) добавляли гидроксид палладия (20% мас./мас., на активированном угле, 4,94 г, 7,03 ммоль). Сосуд для проведения реакции откачивали и повторно заполняли водородом (примерно 1 атм.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита[®], промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=184,3$ [M+H].

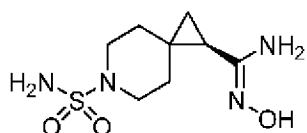
Стадия В: Этил-(1R)-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат

К раствору этил-(1R)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (25,6 г, 140 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) добавляли сульфамид (40,7 г, 423 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 95°C и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли сульфамид (9,00 г, 93,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2 ×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью метанол:дихлорметан - от 0:100 до 5:95 и получали искомое соединение. MS: $m/z=263,1$ [M+H].

Стадия С: (1R)-6-Сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

К раствору этил-(1R)-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (50,0 г, 191 ммоль) в тетрагидрофуране (270 мл) и метанол (135 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 М, 286 мл, 572 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой со льдом (200 мл) и значение pH полученной смеси медленно устанавливали равным 5 водным раствором хлористоводородной кислоты (12 М) и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=235,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 2



(1R)-N'-Гидрокси-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид

Стадия А: (1R)-6-Сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид

К раствору (1R)-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 1) (1,20 г, 2,93 ммоль) в дихлорметане (14 мл) добавляли HATU

(1,15 г, 3,02 ммоль), хлорид аммония (0,392 г, 7,32 ммоль) и N-метилморфолин (1,13 мл, 10,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали, промывали дихлорметаном и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=234,0$ [M+H].

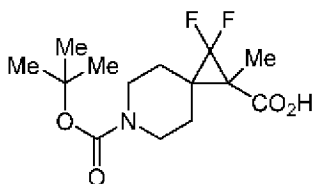
Стадия В: (1R)-1-Циано-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамида (1,84 г, 7,89 ммоль) в ацетонитриле (39 мл) добавляли оксихлорид фосфора (1,47 мл, 15,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 ×). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=216,1$ [M+H].

Стадия С: (1R)-N'-Гидрокси-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид

К раствору (1R)-1-циано-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (1,30 г, 6,04 ммоль) в метаноле (14 мл) добавляли водный раствор гидроксиламина (50% мас./мас., 3,50 мл, 57,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 ×). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=249,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 3



6-(трет-Бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-1-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

Стадия А: 6-трет-Бутил-1-метил-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилат

К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (описана в промежуточном продукте 10) (1,0 г, 3,43 ммоль) в метаноле (4 мл) и дихлорметане (20 мл) добавляли раствор (триметилсилил)дiazометана в гексане (2 М, 9,44 мл, 18,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли метанол (15 мл) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 95:5, и получали искомое соединение. MS:

$m/z=250,0$ [M-tBu+H].

Стадия В: 6-трет-Бутил-1-метил-2,2-дифтор-1-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилат

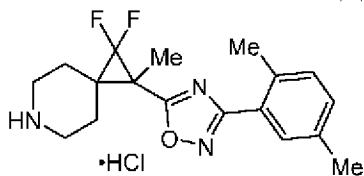
К раствору 6-трет-бутил-1-метил-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (200 мг, 0,66 ммоль) и йодметана (0,85 мл, 13,6 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -78°C добавляли раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране и гексанах (2 М 0,98 мл, 1,97 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (3 мл) и воду (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 95:5, и получали искомое соединение.

MS: $m/z=264,0$ [M-tBu+H].

Стадия С: 6-(трет-Бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-1-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

К раствору 6-трет-бутил-1-метил-2,2-дифтор-1-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (130 мг, 0,41 ммоль) в метаноле (3 мл), тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1,5 мл) добавляли гидроксид натрия (163 мг, 4,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл). Значение pH водной фазы устанавливали равным 3 водным раствором хлорида водорода (2 М) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 4



1-[3-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-дифтор-1-метил-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорид

В основном по процедурам, описанным в промежуточном продукте 17, но с использованием 6-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-1-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 3) вместо трет-бутил-2-{3-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата и N-гидрокси-2,5-диметилбензимидамида вместо 2-(дифторметокси)-N'-

гидроксипиридин-4-карбоксимидама, получали искомое соединение. MS: $m/z=334,0$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 5



4,4-Дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

Стадия А: трет-Бутил-4-[2-(бензилокси)-2-оксоэтилиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,3 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли бензил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (2,62 г, 6,38 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 75:25 и получали искомое соединение. MS: $m/z=312,1$ [M-tBu+H].

Стадия В: 1-Бензил-6-трет-бутил-4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилат

К смеси гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,196 г, 4,90 ммоль) и диметилсульфоксида (15 мл) при 10°C добавляли раствор триметилсульфоксониййодида в диметилсульфоксиде (5,2 М, 10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. Добавляли раствор трет-бутил-4-[2-(бензилокси)-2-оксоэтилиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата в диметилсульфоксиде (6,6 М, 5 мл) и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 80:20 и получали искомое соединение. MS: $m/z=326,2$ [M-tBu+H].

Стадия С: Бензил-4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилатгидрохлорид

К раствору 1-бензил-6-трет-бутил-4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (312 мг, 0,818 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 1,0 мл, 4,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на

следующей стадии. MS: $m/z=282,2$ [M+H].

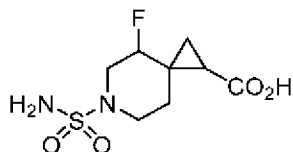
Стадия D: Бензил-4,4-дифтор-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат

К раствору бензил-4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилатгидрохлорида (255 мг, 0,802 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли сульфамид (231 мг, 2,41 ммоль) и триэтиламин (0,168 мл, 1,20 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 95:4:1 до 50:38:12 и получали искомое соединение. MS: $m/z=361,2$ [M+H].

Стадия E: 4,4-Дифтор-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

В сосуд, содержащий бензил-4,4-дифтор-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат (250 мг, 0,694 ммоль) в инертной атмосфере добавляли палладий на активированном угле (10% мас./мас., 74 мг, 0,069 ммоль) и метанол (3,5 мл) последовательно. Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (примерно 1 атм.) и перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали через слой целита[®], промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. MS: $m/z=271,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 6



6-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

Стадия A: трет-Бутил-3-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 46,0 ммоль) в толуоле (115 мл) в герметизируемом сосуде добавляли метил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (26,2 г, 78 ммоль) и сосуд герметизировали. Реакционную смесь нагревали при 140°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли гексаны. Полученную смесь фильтровали, промывали гексанами и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 75:25 и получали искомое соединение. MS: $m/z=218,1$ [M-tBu+H].

Стадия B: 6-трет-Бутил-1-метил-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилат

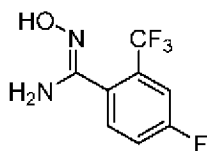
В сосуд, содержащий гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 2,51 г, 62,7 ммоль) и диметилсульфоксид (200 мл), при 0°C порциями в течение 1,5 ч добавляли триметилсульфоксониййодид (14,26 г, 64,8 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 ч. Раствор трет-бутил-3-

фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (6,03 г, 22,1 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл) по каплям добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к смеси льда и насыщенного водного раствора хлорида аммония (225 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 60:40 и получали искомое соединение. MS: $m/z=232,1$ [M-tBu+H].

Стадия С: 6-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

К раствору 6-трет-бутил-1-метил-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (4,86 г, 16,9 ммоль) в тетрагидрофуране (64 мл) и метаноле (20 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 34 мл, 34 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 55°C и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли водный раствор HCl (12,1 М, 2,79 мл, 34,0 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток выпаривали с ацетонитрилом (2×). Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (15 мл), сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=218,1$ [M-tBu+H].

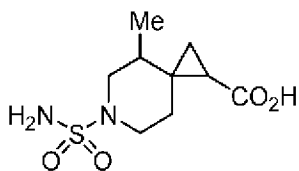
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 7



4-Фтор-N'-гидрокси-2-(трифторметил)бензолкарбоксиимидамид

К раствору 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила (15,0 г, 79,3 ммоль) в метаноле (190 мл) добавляли водный раствор гидроксиламина (50% мас./мас., 48 мл, 783 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 70:30 и получали искомое соединение. MS: $m/z=223,3$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 8



4-Метил-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

Стадия А: трет-Бутил-3-метил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,95 г, 13,9 ммоль) в диметилсульфоксиде (45 мл) последовательно добавляли метилтрифенилфосфонийбромид (7,42 г, 20,8 ммоль) и трет-бутоксид калия (2,33 г, 20,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 70:30 и получали искомое соединение. MS: $m/z=212,2$ [M+H].

Стадия В: 6-трет-Бутил-1-этил-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилат

К раствору трет-бутил-3-метил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилата (2,78 г, 13,2 ммоль) в дихлорметане (42 мл) добавляли димер ацетата родия(II) (0,582 г, 1,32 ммоль). Раствор этилдиазоацетата в дихлорметане (2,19 М, 18,0 мл, 39,4 ммоль) по каплям добавляли в течение 75 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 60:40 и получали искомое соединение. MS: $m/z=298,2$ [M+H].

Стадия С: Этил-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат

К раствору 6-трет-бутил-1-этил-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата в 1,4-диоксане (63 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 31,5 мл, 126 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии.

Стадия D: Этил-4-метил-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат

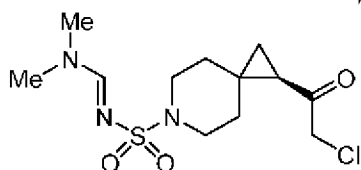
К раствору этил-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (3,07 г, 13,1 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли сульфамид (3,78 г, 39,3 ммоль) и триэтиламин (2,74 мл, 19,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в воду

(100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью дихлорметан:метанол - от 100:0 до 95:5 и получали искомое соединение. MS: $m/z=277,2$ [M+H].

Стадия E: 4-Метил-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

К раствору этил-4-метил-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (5,63 г, 21,5 ммоль) в тетрагидрофуране (36 мл) и метанол (18 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 М, 37,0 мл, 74,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (70 мл) и полученную смесь промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Значение pH водного слоя устанавливали равным 5 водным раствором хлористоводородной кислоты (12 М) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=249,1$ [M+H].

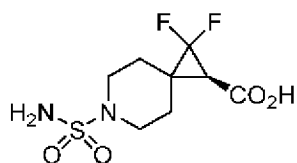
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 9



(1R)-1-(Хлорацетил)-N-[(диметиламино)метилен]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 1) (500 мг, 2,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и N,N-диметилформамиде (0,1 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (0,558 мл, 6,51 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле (6 мл), охлаждали до 0°C и добавляли раствор (триметилсилил)дiazометана (2 М, 3,90 мл, 7,80 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (4 М, 2,92 мл, 11,7 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=322,0$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 10



(1R)-2,2-Дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

Стадия А: трет-Бутил-4-(2-метокси-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (8,40 г, 42,2 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли метил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (17,6 г, 52,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли гексаны и полученную смесь фильтровали, промывали гексанами и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=200,1$ [M-tBu+H].

Стадия В: трет-Бутил-4-(2-гидроксиэтилиден)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-(2-метокси-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (7,54 г, 29,5 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор диизобутиламмонийгидрида в тетрагидрофуране (1 М, 60,0 мл, 60,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Реакционной смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор диизобутиламмонийгидрида в тетрагидрофуране (1 М, 40,0 мл, 40,0 ммоль) и реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 18 ч. Медленно добавляли водный раствор соли Рошеле (0,5 М) и полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=195,2$ [M+Na-tBu].

Стадия С: трет-Бутил-4-(2-ацетоксиэтилиден)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-(2-гидроксиэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (5,80 г, 25,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) последовательно добавляли пиридин (4,13 мл, 51,0 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,312 г, 2,55 ммоль) и уксусный ангидрид (4,82 мл, 51,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 25:75 и получали искомое соединение. MS: $m/z=292,2$ [M+Na].

Стадия D: трет-Бутил-2-(ацетоксиметил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-(2-ацетоксиэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (3,23 г,

12,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) в герметизируемом сосуде в атмосфере азота последовательно добавляли йодид натрия (0,899 г, 6,00 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (4,43 мл, 30,0 ммоль). Сосуд герметизировали и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли йодид натрия (0,899 г, 6,00 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (4,43 мл, 30,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, разбавляли водой и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=264,1$ [M-tBu+H].

Стадия E: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-(гидроксиметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-(ацетоксиметил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (5,68 г, 17,8 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли карбонат калия (7,37 г, 53,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и воду, слои разделяли и значение pH водного слоя устанавливали равным 5 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=222,1$ [M-tBu+H].

Стадия F: 6-(трет-Бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-(гидроксиметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (4,93 г, 17,9 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) последовательно добавляли 4-метилморфолин-4-оксид гидрат (24,0 г, 178 ммоль) и тетрапропиламмонийперрутат (0,625 г, 1,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водным раствором хлористоводородной кислоты (1 M) и экстрагировали этилацетатом. Водный слой разбавляли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические экстракты фильтровали через слой целита® и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=236,1$ [M-tBu+H].

Стадия G: 1-Бензил-6-трет-бутил-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилат

К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (5,18 г, 17,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) последовательно добавляли HATU (10,1 г, 26,7 ммоль), бензиловый спирт (2,77 мл, 26,7

ммоля), и диизопропилэтиламин (9,32 мл, 53,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=326,2$ [M-tBu+H].

Стадия Н: Бензил-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилатгидрохлорид

К раствору 1-бензил-6-трет-бутил-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (4,70 г, 12,3 ммоль) в этилацетате (25 мл) добавляли раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (4 М, 12,3 мл, 49,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=282,2$ [M+H].

Стадия I: (1R)-Бензил-2,2-дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат

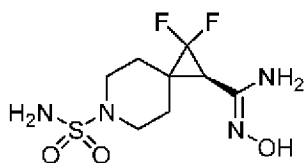
К раствору бензил-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилатгидрохлорида (3,92 г, 12,3 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли триэтиламин (2,58 мл, 18,5 ммоль) и сульфамид (3,56 г, 37,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли сульфамид (3,56 г, 37,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли этилацетат и воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 52:36:12 и получали рацемическое искомое соединение. Рацемат разделяли с помощью SFC с использованием колонки ChiralPak AD-H и элюируя смесью метанол:диоксид углерода - 40:60. Первому основному элюирующемуся пику соответствовал (1R)-бензил-2,2-дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат, искомое соединение, и второму основному элюирующемуся пику соответствовал (1S)-бензил-2,2-дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат. MS: $m/z=361,2$ [M+H].

Стадия J: (1R)-2,2-Дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

В сосуд, содержащий (1R)-бензил-2,2-дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат (1,20 г, 3,33 ммоль), добавляли палладий на активированном угле (10% мас./мас., 0,354 г, 0,333 ммоль) в инертной атмосфере. Добавляли метанол (17 мл) и реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (примерно 1 атм.) и перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали через

слой целита[®], промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=271,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 11



(1R)-2,2-Дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид

Стадия А: (1R)-2,2-Дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид

К раствору (1R)-2,2-дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 10) (10,8 г, 40,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл) и диметилсульфоксиде (11 мл) последовательно добавляли хлорид аммония (6,5 г, 122 ммоль), НАТУ (18,3 г, 48,0 ммоль) и N-метилморфолин (20 мл, 182 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали и осадок сушили при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=270,1$ [M+H].

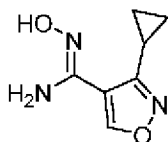
Стадия В: (2R)-2-Циано-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-2,2-дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (6,16 г, 22,9 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (4,26 мл, 45,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=293,1$ [M+CH₃CN+H].

Стадия С: (1R)-2,2-Дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид

К раствору (2R)-2-циано-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (320 мг, 1,27 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли водный раствор гидроксиламина (50% мас./мас., 1,00 мл, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=285,2$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 12



3-Циклопропил-N'-гидроксиизоксазол-4-карбоксимидамид

Стадия А: 3-Циклопропилизоксазол-4-карбоксамида

К раствору 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты (0,758 г, 4,95 ммоль) в дихлорметане (22 мл) и диметилсульфоксиде (2,2 мл) добавляли HATU (2,06 г, 5,42 ммоль), хлорид аммония (0,545 г, 10,2 ммоль) и N-метилморфолин (1,60 мл, 14,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (4×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 60:30:10 и получали искомое соединение. MS: $m/z=153,2$ [M+H].

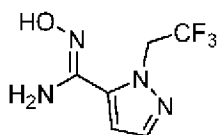
Стадия В: 3-Циклопропилизоксазол-4-карбонитрил

К раствору 3-циклопропилизоксазол-4-карбоксамида (330 мг, 2,17 ммоль) в ацетонитриле (11 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,404 мл, 4,34 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 1,3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно добавляли к холодному насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×15 мл), сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,75 (с, 1 H), 2,13-2,06 (м, 1 H), 1,18-1,10 (м, 2 H), 1,03-0,97 (м, 2 H).

Стадия С: 3-Циклопропил-N'-гидроксиизоксазол-4-карбоксимидамид

К раствору 3-циклопропилизоксазол-4-карбонитрила (230 мг, 1,72 ммоль) в этаноле (5,80 мл) добавляли гидроксиламин (0,841 мл, 13,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток выпаривали вместе с этанолом (3×) и ацетонитрилом (2×) и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=168,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 13



N'-Гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоксимидамид

Стадия А: 1-(2,2,2-Трифторэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид

К раствору 1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (388 мг, 2,00 ммоль) в дихлорметане (9,5 мл) и диметилсульфоксиде (0,50 мл) последовательно добавляли хлорид аммония (267 мг, 5,00 ммоль), НАТУ (837 мг, 2,20 ммоль) и N-метилморфолин (0,660 мл, 6,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 52:36:12 и получали искомое соединение. MS: $m/z=194,1$ [M+H].

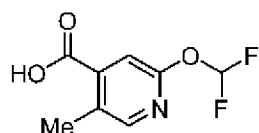
Стадия В: 5-Циано-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол

К раствору 1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (365 мг, 1,89 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,352 мл, 3,78 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,352 мл, 3,78 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды медленно добавляли и насыщенный водный раствор бикарбонат натрия. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии.

Стадия С: (R)-N'-Гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксимидамид

К раствору 5-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразола (135 мг, 0,771 ммоль) в метаноле (1,6 мл) добавляли водный раствор гидроксиламина (50% мас./мас., 0,400 мл, 6,53 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=209,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 14



2-(Дифторметокси)-5-метилизоникотиновая кислота

Стадия А: Метил-5-бром-2-(дифторметокси)изоникотинат

К раствору метил-5-бром-2-гидроксиизоникотината (2,00 г, 8,62 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли хлордифторацетат натрия (4,00 г, 26,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью этилацетат:гексаны - от 0:100 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=284,0$ [M+H].

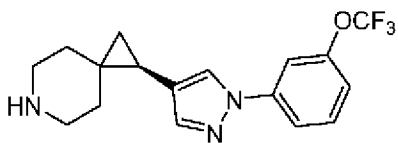
Стадия В: Метил-2-(дифторметокси)-5-метилизоникотинат

К раствору 5-бром-2-(дифторметокси)изоникотинат (282 мг, 1,00 ммоль) и фосфат калия (424 мг, 2,00 ммоль) в 1,4-диоксане (4,50 мл) и воде (0,50 мл) добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (65,2 мг, 0,100 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (251 мг, 2,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита®, промывали 1,4-диоксаном и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью этилацетат:гексаны - от 0:100 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=218,1$ [M+H].

Стадия С: 2-(Дифторметокси)-5-метилизоникотиновая кислота

К раствору метил-2-(дифторметокси)-5-метилизоникотината (110 мг, 0,507 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 1,52 мл, 1,52 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 40°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и значение pH устанавливали равным 1 водным раствором хлористоводородной кислоты (1 М) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=204,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 15



(1R)-1-{1-[3-(Трифторметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан

Стадия А: (1R)-6-[(Бензилокси)карбонил]-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору 6-бензил-1-этил-(1R)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (Brown et al. J. Med. Chem. (2014) 57:733-758) (2,0 г, 6,3 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 19 мл, 19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) и значение pH полученной смеси устанавливали равным 4 путем добавления водного раствора хлористоводородной кислоты (2 М). Водный слой экстрагировали этилацетатом

(2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=290,0$ [M+H].

Стадия В: Бензил-(1R)-1-(гидроксиметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору (1R)-6-((бензилокси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0,35 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при 0°C добавляли комплекс боран-диметилсульфид в тетрагидрофуране (10 М, 0,07 мл, 0,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Метанол медленно добавляли до прекращения выделения газа и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=276,1$ [M+H].

Стадия С: Бензил-(1R)-1-формил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору бензил-(1R)-1-(гидроксиметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (70 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (162 мг, 0,382 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляли воду (5 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 75:25 и получали искомое соединение. MS: $m/z=274,1$ [M+H].

Стадия D: Бензил-(1S)-1-(2-метоксивинил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорида (188 мг, 0,55 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -78°C добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (1 М, 0,531 мл, 0,531 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C. Добавляли бензил-(1R)-1-формил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (50 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 75:25 и получали искомое соединение. MS: $m/z=302,1$ [M+H].

Стадия Е: N-[2-{(1R)-6-[(Бензилокси)карбонил]-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил}-3-метоксипроп-2-ен-1-илиден]-N-метилметанамминийкарбонат

К раствору N,N-диметилформамида (0,032 мл, 0,42 ммоль) в хлороформе (1 мл) при 0°C добавляли оксихлорид фосфора (0,039 мл, 0,42 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 40°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до

0°C и добавляли (1S)-бензил-1-(2-метоксивинил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (25 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли водный раствор карбоната калия (0,83 М, 1 мл, 0,83 ммоль). Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=357,1$ [M+H].

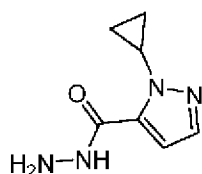
Стадия F: Бензил-(1R)-1-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-пиразол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору (R)-N-(2-(6-((бензилокси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)-3-метоксиаллилиден)-N-метилметанамминийкарбоната (150 мг, 0,42 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли (3-(трифторметокси)фенил)гидразин (806 мг, 4,20 ммоль) и водный раствор хлористоводородной кислоты (2 М, 2,10 мл, 4,20 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Значение pH реакционной смеси устанавливали равным 10 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 75:25 и получали искомое соединение. MS: $m/z=472,1$ [M+H].

Стадия G: (1R)-1-{1-[3-(Трифторметокси)фенил]-1H-пиразол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан

К раствору бензил-(1R)-1-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-пиразол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (150 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (5 мл) и этилацетат (5 мл) добавляли гидроксид палладия на активированном угле (10% мас./мас., 22,3 мг, 0,032 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (25 фунт-сила/дюйм²) в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали через целит® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение. MS: $m/z=338,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 16

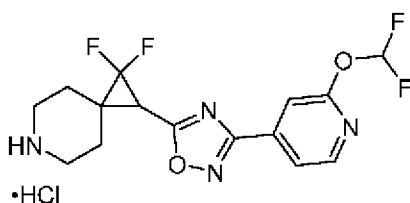


1-Циклопропил-1H-пиразол-5-карбогидразид

К раствору 1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (300 мг, 1,97 ммоль) в дихлорметане (4,0 мл) добавляли раствор оксалилхлорида в дихлорметане (2 М, 2,96 мл, 5,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре

окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Последовательно добавляли дихлорметан (4,0 мл) и метанол (0,16 мл, 3,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этаноле (2,0 мл) и добавляли гидразин (0,60 мл, 19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью дихлорметан: метанол - от 100:0 до 95:5 и получали искомое соединение. MS: $m/z=167,0$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 17



2-{3-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорид

Стадия А: 6-(трет-Бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

К раствору 1-бензил-6-трет-бутил-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (описан в промежуточном продукте 10) (500 мг, 1,31 ммоль) в метаноле (26 мл) добавляли палладий на угле (10% мас./мас., 42 мг, 0,039 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали через целит[®], промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=236,1$ [M-tBu+H].

Стадия В: трет-Бутил-2-{3-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

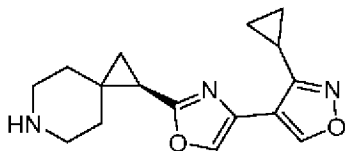
К раствору 6-(трет-буксикарбонил)-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (386 мг, 1,325 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (12 мл) и диметилсульфоксиде (1,2 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (330 мг, 1,72 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (126 мг, 0,928 ммоль), и 2-(дифторметокси)-N'-гидроксипиридин-4-карбоксимидамид (промежуточный продукт А7) (350 мг, 1,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 4,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония

(2×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 61:39 и получали искомое соединение. MS: $m/z=403,2$ [M-tBu+H].

Стадия С: 2-{3-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорид

К раствору трет-бутил-2-{3-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (393 мг, 0,858 ммоль) в 1,4-диоксане (4,3 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 4,30 мл, 17,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=359,2$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 18



(1R)-1-[4-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан

Стадия А: Бензил-(1R)-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору (1R)-6-[(бензилокси)карбонил]-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (описана в промежуточном продукте 15) (1,95 г, 6,74 ммоль) в дихлорметане (60 мл) и диметилсульфоксиде (3,0 мл) последовательно добавляли НАТУ (2,69 г, 7,07 ммоль), N-метилморфолин (2,97 мл, 27,0 ммоль) и хлорид аммония (1,44 г, 26,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (70 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (3×75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×75 мл), сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 40:45:15 и получали искомое соединение. MS: $m/z=289,2$ [M+H].

Стадия В: Бензил-(1R)-1-[4-(3-циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

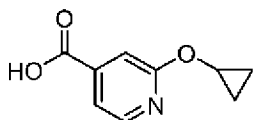
К раствору бензил-(1R)-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (106 мг, 0,369 ммоль) в этилацетате (2,0 мл) последовательно добавляли 2-бром-1-(3-циклопропилизоксазол-4-ил)этанон (промежуточный продукт E1) (76,2 мг, 0,330 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (100 мг, 0,390 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 75°C и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 70:30 и получали искомое соединение. MS: $m/z=389,3$ [M+H].

Стадия С: (1R)-1-[4-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан

К раствору бензил-(1R)-1-[4-(3-циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (22 мг, 0,057 ммоль) в этилацетате (1,5 мл) и метаноле (2 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (20% мас./мас., 4,0 мг, 5,7 мкмоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение 5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=255,1$ [M+H].

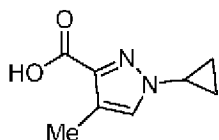
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 19



2-Циклопропоксиизоникотиновая кислота

К смеси гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 64,5 мг, 1,61 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при температуре окружающей среды по каплям добавляли циклопропанол (94,0 мг, 1,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин после прекращения выделения газа. По каплям добавляли метил-2-фторизоникотинат (250 мг, 1,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой и слои разделяли и водный слой значение pH устанавливали равным 1 водным раствором хлористоводородной кислоты (1 М). Слои разделяли и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC, элюируя смесью ацетонитрил:вода - от 0:100 до 95:5 и получали искомое соединение. MS: $m/z=180,0$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 20



1-Циклопропил-4-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

Стадия А: Этил-1-циклопропил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат

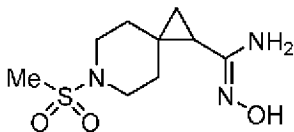
К раствору этил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,00 г, 6,49 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (50 мл) в атмосфере воздуха добавляли циклопропилбороновую кислоту (1,11 г, 13,0 ммоль) и карбонат натрия (1,38 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C и добавляли 2,2'-бипиридин (1,01 г, 6,49 ммоль) и ацетат меди(II) (1,18 г, 6,49

ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=195,0$ [M+H].

Стадия В: 1-Циклопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота

К раствору этил-1-циклопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (425 мг, 2,19 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 9,00 мл, 9,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 дней при температуре окружающей среды. Значение pH реакционной смеси устанавливали равным 1 водным раствором хлористоводородной кислоты (1 М) и смесь экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=189,1$ [M+Na].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 21



N'-Гидрокси-6-метилсульфонил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидаид

Стадия А: трет-Бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (1,50 г, 5,88 ммоль) в дихлорметане (28 мл) и диметилсульфоксиде (1,4 мл) последовательно добавляли НАТУ (2,30 г, 6,05 ммоль), хлорид аммония (1,35 г, 25,2 ммоль) и N-метилморфолин (2,60 мл, 23,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали и осадок промывали дихлорметаном и водой и сушили при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=255,2$ [M+H].

Стадия В: 6-Азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид

К раствору трет-бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (703 мг, 2,76 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл) и метаноле (3,0 мл) добавляли HCl в диоксане (6,91 мл, 27,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=155,1$ [M+H].

Стадия С: 6-(Метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид

К раствору 6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидгидрохлорида (625 мг, 2,76 ммоль) в дихлорметане (20 мл) последовательно добавляли триэтиламин (2,30 мл, 16,5 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,344 мл, 4,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли этилацетат (75 мл). Смесь фильтровали, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=233,2$ [M+H].

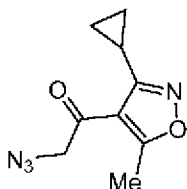
Стадия D: 6-(Метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбонитрил

К раствору 6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (702 мг, 2,75 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,940 мл, 10,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно выливали в смесь льда и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (25 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×35 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×15 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 35:49:16 и получали искомое соединение. MS: $m/z=215,3$ [M+H].

Стадия E: N'-Гидрокси-6-метилсульфонил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид

К раствору 6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбонитрила (370 мг, 1,73 ммоль) в этаноле (8,60 мл) добавляли водный раствор гидроксиламина (50% мас./мас., 0,969 мл, 17,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в потоке азота и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=248,2$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 22



2-Азидо-1-(3-циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)этанон

Стадия А: 3-Циклопропил-N-метокси-N,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид

К раствору 3-циклопропил-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (995 мг, 5,95 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и диметилсульфоксиде (2,0 мл) добавляли HATU (2,49 г, 6,55 ммоль), 4-метилморфолин (1,96 мл, 17,8 ммоль), и N,O-

диметилгидроксиламингидрохлорид (639 мг, 6,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью дихлорметан:метанол - от 100:0 до 95:5 и получали искомое соединение. MS: $m/z=211,1$ [M+H].

Стадия В: 1-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)этанон

К раствору 3-циклопропил-N-метокси-N,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида (1,04 г, 4,95 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C добавляли раствор метилмагнийбромида в толуоле и тетрагидрофуране (1,4 М, 7,70 мл, 9,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 60:40 и получали искомое соединение. MS: $m/z=166,0$ [M+H].

Стадия С: 2-Бром-1-(3-циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)этанон

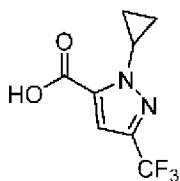
К раствору 1-(3-циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)этанола (682 мг, 4,13 ммоль) в метаноле (14 мл) при 0°C по каплям добавляли бром (0,25 мл, 4,85 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=244,0$ [M+H].

Стадия D: 2-Азидо-1-(3-циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)этанон

К раствору 2-бром-1-(3-циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)этанола (856 мг, 3,51 ммоль) в ацетонитриле (11 мл) добавляли азид натрия (342 мг, 5,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=207,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 23



1-Циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

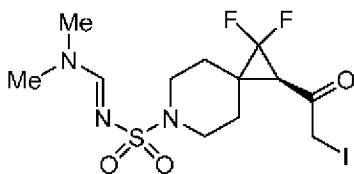
Стадия А: Этил-1-циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

К раствору этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,00 г, 4,80 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (40 мл) добавляли циклопропилборонную кислоту (0,825 г, 9,61 ммоль) и карбонат натрия (1,02 г, 9,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C и 2,2'-бипиридин (0,750 г, 4,80 ммоль) и добавляли ацетат меди(II) (0,873 г, 4,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 95:5 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=249,1$ [M+H].

Стадия В: 1-Циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

К раствору этил-1-циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (368 мг, 1,48 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 4,5 мл, 4,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь подкисляли до pH=1 путем добавления водного раствора хлористоводородной кислоты (1 М) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=221,0$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 24



(2R)-N-[(Диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-2-(йодацетил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

Стадия А: (1R)-6-{[(Диметиламино)метилен]сульфамоил}-2,2-дифтор-N-

метокси-N-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид

К раствору (1R)-2,2-дифтор-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 10) (700 мг, 2,59 ммоль) в N,N-диметилформамиде (13 мл) последовательно добавляли НАТУ (1083 мг, 2,85 ммоль), 4-метилморфолин (0,997 мл, 9,07 ммоль), и N,O-диметилгидроксиламингидрохлорид (303 мг, 3,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляли оксалилхлорид (3,11 мл, 6,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Добавляли воду и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×). Органический слой сушили (сульфат магния) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 40:45:15 и получали искомое соединение. MS: $m/z=369,2$ [M+H].

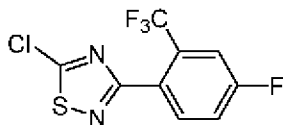
Стадия В: (2R)-2-(Хлорацетил)-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-6-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-2,2-дифтор-N-метокси-N-метил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксиамида (200 мг, 0,543 ммоль) в тетрагидрофуране (5,4 мл) при -78°C по каплям и последовательно добавляли хлорйодметан (0,162 мл, 2,17 ммоль) и раствор комплекса метиллития с бромидом лития в тетрагидрофуране (1,5 М, 1,09 мл, 1,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 20 мин. Смесь разбавляли этилацетатом и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2×) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 40:45:15 и получали искомое соединение. MS: $m/z=358,1$ [M+H].

Стадия С: (2R)-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-2-(йодацетил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (2R)-2-(хлорацетил)-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (65 мг, 0,18 ммоль) в ацетоне (0,60 мл) добавляли йодид натрия (27,2 мг, 0,182 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали, промывали ацетоном и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили (сульфат магния) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=450,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 25



5-Хлор-3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол

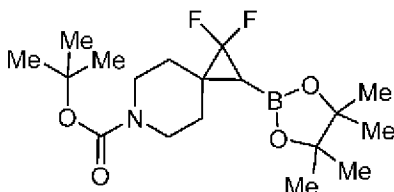
Стадия А: 3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5(4Н)-он

К раствору 4-фтор-N'-гидрокси-2-(трифторметил)бензолкарбоксиимидамида (500 мг, 2,25 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (501 мг, 2,81 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (15 мл), охлаждали до 0°C и добавляли диэтилэфират трифторида бора (1,43 мл, 11,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 72:28, и получали искомое соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,83 (м, 1 H), 7,70 (м, 1 H), 7,54 (м, 1 H), 7,41 (м, 1 H).

Стадия В: 5-Хлор-3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол

В колбу, содержащую 3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5(4Н)-он (180 мг, 0,68 ммоль), добавляли оксихлорид фосфора (3,0 мл, 32 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в дихлорметане (50 мл). Добавляли воду (холодную, 50 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 90:10, и получали искомое соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,90 (м, 1 H), 7,54 (м, 1 H), 7,36 (м, 1 H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 26



трет-Бутил-1,1-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

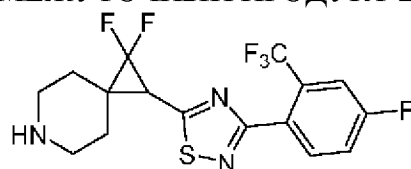
Стадия А: трет-Бутил-4-[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (7,03 г, 45,6 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли трет-бутил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 15,2 ммоль) и дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден][[5-[(диметиламино)сульфонил]-2-(1-метилэтокси-О)фенил]метилен-С]рутений(II) (0,56 г, 0,76 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли воду (20 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 95:5 до 90:10 и получали искомое соединение. MS: $m/z=224,1$ [M-100+H].

Стадия В: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,09 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (4,40 г, 30,9 ммоль) и йодид натрия (0,23 г, 1,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, добавляли воду (15 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 80:20 и получали искомое соединение. MS: $m/z=359,2$ [M-tBu+CH₃CN+H].

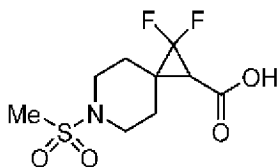
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 27



1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан

В основном по процедурам, описанным в промежуточном продукте 35, но с использованием 5-хлор-3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазола (промежуточный продукт 25) вместо 3-бром-5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазола, получали искомое соединение. MS: $m/z=394,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 28



2,2-Дифтор-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

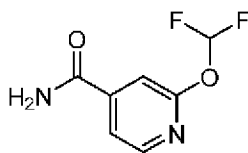
Стадия А: Бензил-2,2-дифтор-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат

К раствору бензил-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (описан в промежуточном продукте 10) (2,58 г, 9,17 ммоль) в дихлорметане (30 мл) последовательно добавляли триэтиламин (3,84 мл, 27,5 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,07 мл, 13,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью дихлорметан:этилацетат - от 100:0 до 90:10 и получали искомое соединение. MS: $m/z=382,1$ [M+Na].

Стадия В: 2,2-Дифтор-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

К раствору бензил-2,2-дифтор-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилат (2,9 г, 8,1 ммоль) в метаноле (50 мл) и дихлорметан (20 мл) добавляли палладий на активированном угле (влажный, 10% мас./мас., 0,86 г, 0,81 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (30 фунт-сила/дюйм²) и перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=270,0$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 29

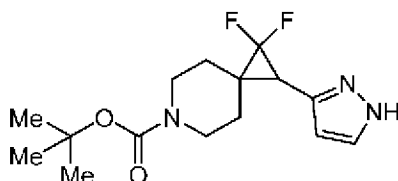


2-(Дифторметокси)пиридин-4-карбоксамид

К раствору 2-(дифторметокси)изоникотиновой кислоты (5,0 г, 26 ммоль) в дихлорметане (48 мл) и диметилсульфоксиде (4,80 мл) добавляли НАТУ (10,1 г, 50,4 ммоль), хлорид аммония (5,66 г, 105 ммоль) и N-метилморфолин (12,2 мл, 58,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (75 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным

раствором хлорида аммония (2×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30 мл), сушили (сульфат магния), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 80:20 до 15:85 и получали искомое соединение. MS: $m/z=189,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 30



трет-Бутил-1,1-дифтор-2-(1H-пиразол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

Стадия А: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-[метокси(метил)карбамоил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (описана в промежуточном продукте 10) (4,0 г, 13,7 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли триэтиламин (5,74 мл, 41,2 ммоль), 1,1'-карбонилдимидазол (4,45 г, 27,5 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламингидрохлорид (2,01 г, 20,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 90:10 до 75:25 и получали искомое соединение. MS: $m/z=335,1$ [M+H].

Стадия В: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-пропиолоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

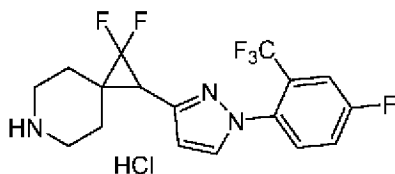
К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-[метокси(метил)карбамоил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (2,0 г, 5,98 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляли раствор этинилбромид магния в тетрагидрофуране (0,5 М, 120 мл, 59,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Добавляли воду (150 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 95:5 до 75:25 и получали искомое соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,48-3,58 (м, 4 Н), 3,37 (с, 1 Н), 2,55-2,65 (м, 1 Н), 1,51-1,89 (м, 4 Н), 1,44 (с, 9 Н).

Стадия С: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-(1H-пиразол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-пропиолоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-

карбоксилата (700 мг, 2,34 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидразин (85% мас./мас., 353 мг, 9,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 90:10 до 75:25 и получали искомое соединение. MS: $m/z=314,0$ $[M+H]$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 31



1,1-Дифтор-2-{1-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорид

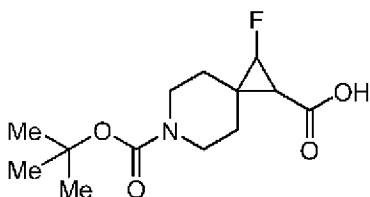
Стадия А: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-{1-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-(1H-пиразол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (промежуточный продукт 30) (200 мг, 0,64 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли [4-фтор-2-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (265 мг, 1,28 ммоль), карбонат цезия (416 мг, 1,28 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (312 мг, 2,55 ммоль) и ацетат меди(II) (116 мг, 0,64 ммоль) и полученную смесь помещали в атмосферу кислорода (15 фунт-сила/дюйм²). Реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 75:25 и получали искомое соединение. MS: $m/z=476,0$ $[M+H]$.

Стадия В: 1,1-Дифтор-2-{1-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорид

В колбу, содержащую трет-бутил-1,1-дифтор-2-{1-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (30 мг, 0,06 ммоль), добавляли хлорид водорода в 1,4-диоксане (4 М, 2,0 мл, 8,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=376,0$ $[M+H]$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 32



6-(трет-Бутоксикарбонил)-2-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

Стадия А: трет-Бутил-4-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этилиден}пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-(2-гидроксиэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (750 мг, 3,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли имидазол (337 мг, 4,95 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (547 мг, 3,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 95:5 до 90:10, и получали искомое соединение. MS: $m/z=342,1$ [M+H].

Стадия В: трет-Бутил-1-бром-2-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-1-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этилиден}пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,29 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли бромдифторметан (192 мг, 1,46 ммоль), тетрабутиламмониййодид (10,8 мг, 0,0292 ммоль) и водный раствор гидроксида натрия (50%, 1,0 мл, 0,29 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 40°C и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 95:5, и получали искомое соединение. MS: $m/z=351,9$ [M-100+H].

Стадия С: трет-Бутил-1-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-2-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1-бром-2-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-1-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли цинк (29 мг, 0,44 ммоль) и хлорид аммония (36 мг, 0,66 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 95:5, и получали искомое соединение. MS: $m/z=318,0$ [M-tBu+H].

Стадия D: трет-Бутил-1-фтор-2-(гидроксиметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-2-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (400 мг, 1,07 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране (1 М, 5,35 мл, 5,35 ммоль) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в

течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 90:10 до 80:20, и получали искомое соединение. MS: $m/z=204,0$ [M-tBu+H].

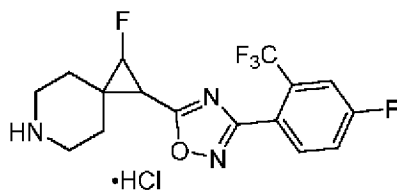
Стадия E: трет-Бутил-1-фтор-2-формил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1-фтор-2-(гидроксиметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (50 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли перйодинан Десса-Мартина (164 мг, 0,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 75:25, и получали искомое соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,75-9,81 (м, 1 H); 3,37-3,58 (м, 3 H); 3,22-3,34 (м, 1 H); 2,31 (ушд, $J=18,0$ Гц, 1 H); 1,64-1,84 (м, 3 H); 1,53-1,59 (м, 1 H); 1,45 (с, 9 H); 1,20-1,33 (м, 1 H).

Стадия F: 6-(трет-Бутоксикарбонил)-2-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновая кислота

К раствору трет-бутил-1-фтор-2-формил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (15 мг, 0,06 ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (0,5 мл) при температуре окружающей среды добавляли 2-метилбут-2-ен (20 мг, 0,29 ммоль) и раствор хлорит натрия (16 мг, 0,17 ммоль) и дигидрофосфат натрия (28 мг, 0,23 ммоль) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 3,39-3,57 (м, 3 H); 1,96 (дд, $J_1=18,4$ Гц, $J_2=2,6$ Гц, 1 H); 1,55-1,80 (м, 5 H); 1,46 (с, 10 H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 33

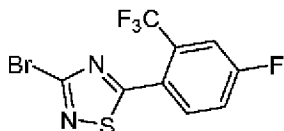


3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-5-(2-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазолгидрохлорид

В основном по процедурам, описанным в промежуточном продукте 17, но с использованием 6-(трет-бутоксикарбонил)-2-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 32) вместо трет-бутил-2-[3-[2-

(дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата и 4-фтор-N-гидрокси-2-(трифторметил)бензолкарбоксиимидамида вместо 2-(дифторметокси)-N'-гидроксипиридин-4-карбоксимидамида, получали искомое соединение. MS: $m/z=360,0$ [M+H].

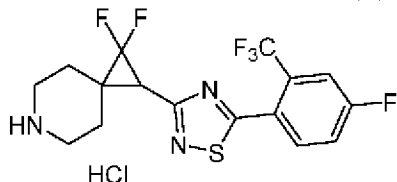
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 34



3-Бром-5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол

К раствору 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазола (60 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли [4-фтор-2-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (62,5 мг, 0,30 ммоль), карбонат калия (125 мг, 0,90 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид (22,01 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании петролевым эфиром, и получали искомое соединение. MS: $m/z=326,7, 328,7$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 35



1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорид

Стадия А: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

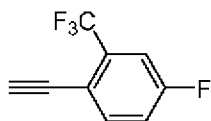
К раствору 3-бром-5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазола (промежуточный продукт 34) (65 мг, 0,20 ммоль) в трет-амиловом спирте (2 мл) последовательно добавляли карбонат цезия (0,40 мл, 0,60 ммоль), трет-бутил-1,1-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (промежуточный продукт 26) (89 мг, 0,24 ммоль) и хлор{[ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин]-2-(2-аминобифенил)}палладий(II) (13,3 мг, 0,0199 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании

смесью петролейный эфир:этилацетат - 90:10, и получали искомое соединение. MS: $m/z=438,1$ [$M-tBu+H$].

Стадия В: 1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорид

В колбу, содержащую трет-бутил-1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (70 мг, 0,14 ммоль), добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 M, 10 мл, 40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=394,1$ [$M+H$].

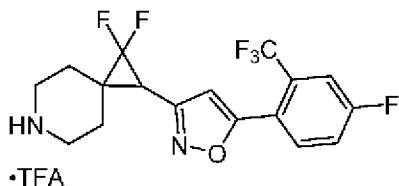
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 36



1-Этинил-4-фтор-2-(трифторметил)бензол

К раствору 4-фтор-2-(трифторметил)бензальдегида (1,0 г, 5,2 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонатную группу (1,20 г, 6,25 ммоль) и карбонат калия (2,16 г, 15,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли воду (15 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,63-7,65 (м, 1 H); 7,47-7,40 (м, 1 H); 7,22-7,27 (м, 1 H); 3,35 (с, 1 H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 37



1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан трифторацетат

Стадия А: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-формил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-(гидроксиметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (описан в промежуточном продукте 10) (760 мг, 2,74 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли перйодинан Десса-Мартина (2,33 г, 5,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили

(сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 95:5 до 90:10, и получали искомое соединение. MS: $m/z=220,1$ [M-tBu+H].

Стадия В: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-[(гидроксимино)метил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-формил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (1,0 г, 3,6 ммоль) и карбоната натрия (0,78 г, 7,3 ммоль) в этаноле (20 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидроксиламингидрохлорид (0,51 г, 7,3 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 90:10, и получали искомое соединение.

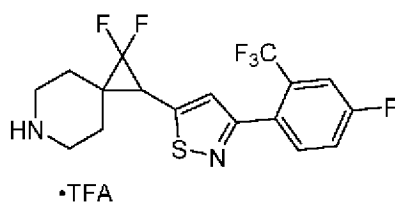
Стадия С: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-[(гидроксимино)метил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (772 мг, 2,66 ммоль) и 1-этинил-4-фтор-2-(трифторметил)бензола (промежуточный продукт 36) (500 мг, 1,33 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли [бис(трифторацетокси)йод]бензол (1,71 г, 3,98 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 7 ч. Добавляли воду (15 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 92:8, и получали искомое соединение. MS: $m/z=421,1$ [M-tBu+H].

1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан трифторацетат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 26 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=377,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 38



1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октантрифторацетат

Стадия А: трет-Бутил-2-этинил-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-формил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (описан в промежуточном продукте 37) (210 мг, 0,76 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли карбонат калия (210 мг, 1,53 ммоль) и диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (293 мг, 1,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли воду (20 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 85:15, и получали искомое соединение. MS: $m/z=257,1$ [$M-tBu+CH_3CN+H$].

Стадия В: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-{3-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]изоксазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-этинил-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (500 мг, 1,84 ммоль) и 3-фтор-5-(трифторметил)бензальдегид оксима (916 мг, 4,42 ммоль) в метаноле (12 мл) при температуре окружающей среды добавляли [бис(трифторацетокси)йод]бензол (2,38 г, 5,52 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 7 ч. Добавляли воду (15 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 95:5, и получали искомое соединение. MS: $m/z=421,2$ [$M-tBu+H$].

Стадия С: трет-Бутил-2-{3-амино-3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]акрилоил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изоксазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (400 мг, 0,84 ммоль) в этаноле (25 мл) в атмосфере аргона при температуре окружающей среды добавляли никель Ренея (4,93 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (примерно 40 фунт-сила/дюйм²), нагревали при 40°C и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, продували инертным газом и фильтровали через слой целита[®], промывали этанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=479,1$ [$M+H$].

Стадия D: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

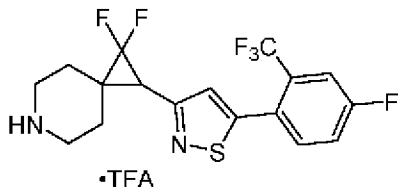
К раствору трет-бутил-2-{3-амино-3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]акрилоил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (380 мг, 0,79 ммоль) в толуоле (10 мл)

при температуре окружающей среды последовательно добавляли пентасульфид фосфора (530 мг, 2,38 ммоль) и хлоранил (586 мг, 2,38 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 115°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли воду (5 мл), этилацетат (5 мл), карбонат натрия (421 мг, 3,97 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,84 мл, 7,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 90:10, и получали искомое соединение. MS: $m/z=493,1$ [M+H].

Стадия Е: 1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан трифторацетат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (880 мг, 0,50 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS : $m/z=393,1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 39



1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан трифторацетат

Стадия А: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-[(гидроксимино)метил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (описан в промежуточном продукте 37) (772 мг, 2,66 ммоль) и 1-этинил-4-фтор-2-(трифторметил)бензол (промежуточный продукт 36) (500 мг, 1,33 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли [бис(трифторацетокси)йод]бензол (1,71 г, 3,98 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 7 ч. Добавляли воду (15 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 92:8, и получали искомое

соединение. MS: $m/z=421,1$ [M-tBu+H].

Стадия В: трет-Бутил-2-{1-амино-3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (100 мг, 0,21 ммоль) в этаноле (10 мл) в атмосфере аргона добавляли никель Ренея (1,2 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (примерно 40 фунт-сила/дюйм²), нагревали при 35°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, продували инертным газом и фильтровали через слой целита[®], промывали этанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=479,3$ [M+H].

Стадия С: трет-Бутил-1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-{1-амино-3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (160 мг, 0,33 ммоль) в толуоле (8 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли пентасульфид фосфора (223 мг, 1,00 ммоль) и хлоранил (247 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 115°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли воду (5 мл), этилацетат (5 мл), карбонат натрия (177 мг, 1,67 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,39 мл, 1,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили (сульфат натрия) и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью петролейный эфир:этилацетат - от 100:0 до 92:8, и получали искомое соединение. MS: $m/z=437,2$ [M-tBu+H].

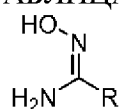
Стадия D: 1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан трифторацетат

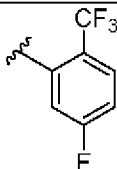
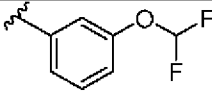
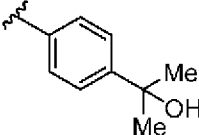
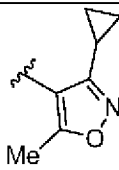
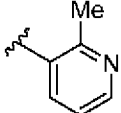
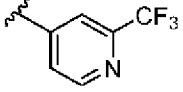
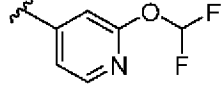
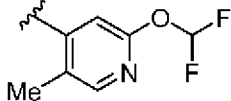
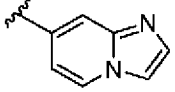
К раствору трет-бутил-1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (70 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл, 38,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=393,1$ [M+H].

Промежуточные продукты, указанные в следующих таблицах, получали по аналогии с указанными выше промежуточными продуктами, как это описано, или получали с помощью аналогичных превращений с изменениями, известными специалистам в данной области техники. Необходимые исходные вещества описаны в

настоящем изобретении, имеются в продаже, известны в литературе или легко синтезирует специалист в данной области техники. В некоторых случаях использовали очевидные стратегии применения защитных групп.

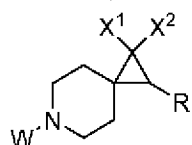
ТАБЛИЦА INT-A



Промежуточный продукт	R	MS [M+H]
A1		223,0
A2		203,1
A3		195,1
A4		182,1
A5		386,2
A6		206,1
A7		204,1
A8		218,1
A9		177,0

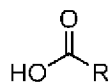
A10		236,1
A11		236,1
A12		236,3

ТАБЛИЦА INT-B



Промежуточный продукт	X ¹	X ²	R	W	MS [M+H]
B1	H	H		H	320,2
B2	F	F		H	359,2
B3	H	H		-SO ₂ NH ₂	249,1
B4	Cl	Cl		H	409,8
B5	Me	H		-SO ₂ NH ₂	249,0
B6	Me	Me		-SO ₂ NH ₂	263,1

ТАБЛИЦА INT-C



Промежуточный продукт	R	MS [M+H]
-----------------------	---	----------

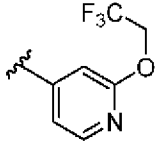
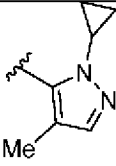
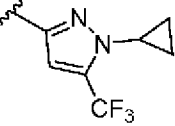
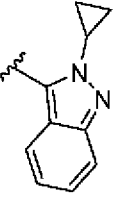
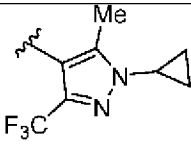
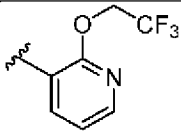
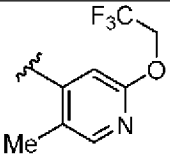
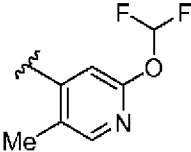
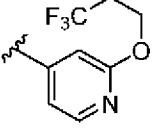
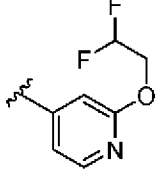
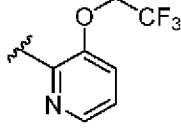
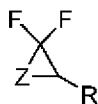
C1		222,1
C2		167,0
C3		221,1
C4		207,1
C5		235,1
C6		222,1
C7		236,1
C8		204,1
C9		236,1
C10		204,1
C11		222,1

ТАБЛИЦА INT-D



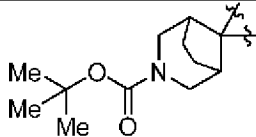
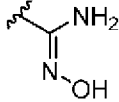
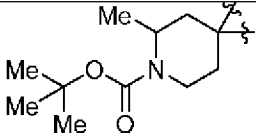
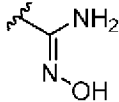
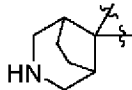
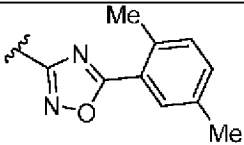
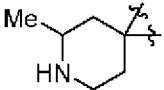
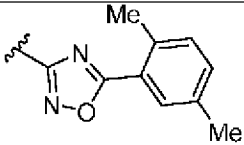
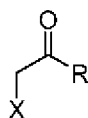
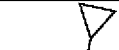
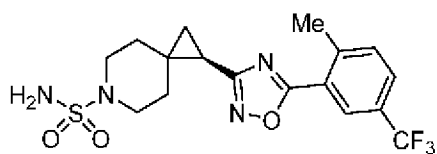
Промежуточный продукт	Z	R	MS [M+H]
D1			332,2
D2			264,1 [M-tBu+H]
D3			346,2
D4			334,2

ТАБЛИЦА INT-E



Промежуточный продукт	X	R	MS [M+H]
E1	Br		230,0, 232,0
E2	I		278,03

ПРИМЕР 1

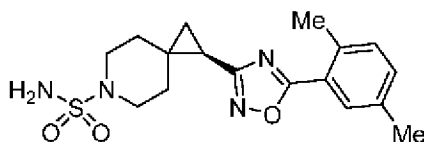


(1R)-1-{5-[2-Метил-5-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 2-метил-5-(трифторметил)бензойной кислоты (40,4 мг, 0,198 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (32,1 мг, 0,198 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли (1R)-N'-Гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 2) (44,7 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 24:57:19 и получали искомое соединение. MS: $m/z=417,1$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,26 (с, 1 H), 7,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,73 (д, $J=8,1$ Гц, 1 H), 6,71 (с, 2 H), 3,17-3,09 (м, 1 H), 3,08-2,95 (м, 2 H), 2,85-2,75 (м, 1 H), 2,70 (с, 3 H), 2,28-2,17 (м, 1 H), 1,81-1,59 (м, 4 H), 1,28-1,17 (м, 2 H).

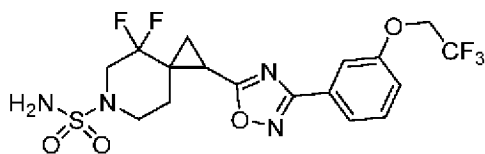
ПРИМЕР 2



(1R)-1-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 2,5-диметилбензойной кислоты (30,0 мг, 0,200 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (32,4 мг, 0,200 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. (1R)-N'-Добавляли гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 2) (49,7 мг, 0,200 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 52:36:12 и получали искомое соединение. MS: $m/z=363,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,82 (с, 1 H), 7,37 (д, $J=7,7$ Гц, 1 H), 7,34 (д, $J=7,9$ Гц, 1 H), 6,72 (с, 2 H), 3,12 (д, $J=6,7$ Гц, 1 H), 3,02 (дт, $J=15,1, 7,5$ Гц, 2 H), 2,78 (т, $J=8,2$ Гц, 1 H), 2,56 (с, 3 H), 2,36 (с, 3 H), 2,18 (дд, $J=7,8, 6,2$ Гц, 1 H), 1,83-1,56 (м, 4 H), 1,19 (дд, $J=7,5, 5,2$ Гц, 2 H).

ПРИМЕР 3

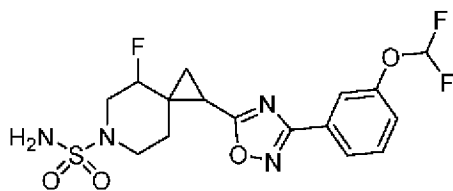


4,4-Дифтор-1-{3-[3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер С

К раствору 4,4-дифтор-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты

(промежуточный продукт 5) (93,0 мг, 0,344 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (61,4 мг, 0,379 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли N'-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензимидамид (81,0 мг, 0,344 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли сульфамид (50,0 мг, 0,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 52:36:12 и получали смесь диастереоизомеров. Смесь разделяли с помощью SFC с использованием колонки ChiralPak AD-H при элюировании смесью этанол:диоксид углерода - 20:80. Первому основному элюирующемуся пику соответствовал 4,4-дифтор-1-{3-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер А, второму основному элюирующемуся пику соответствовал 4,4-дифтор-1-{3-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер В, третьему основному элюирующемуся пику соответствовал 4,4-дифтор-1-{3-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер С, искомое соединение, и четвертому основному элюирующемуся пику соответствовал 4,4-дифтор-1-{3-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер D. Диастереоизомер С: MS: m/z=469,2 [M+H]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,69 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,55 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 7,31 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1 H), 7,08 (с, 2 H), 4,89 (кв, J=8,7 Гц, 2 H), 3,53-3,41 (м, 1 H), 3,38-3,23 (м, 1 H), 3,14-2,98 (м, 2 H), 2,92 (дд, J=9,1, 6,2 Гц, 1 H), 1,99-1,83 (м, 2 H), 1,75 (дд, J=8,9, 5,5 Гц, 1 H), 1,63-1,54 (м, 1 H).

ПРИМЕР 4



1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер E

Стадия А: трет-Бутил-1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 6) (955,6 мг, 3,50 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) в герметизируемом сосуде добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (854 мг, 5,27 ммоль) и сосуд герметизировали. Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли раствор 3-(дифторметокси)-N'-гидроксибензолкарбоксимида (843 мг, 4,17 ммоль) в 1,4-

диоксане (6 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 70:30 и получали искомое соединение. MS: $m/z=384,2$ [M-tBu+H].

Стадия В: 1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорид

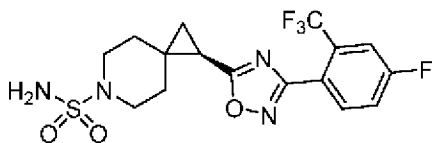
В сосуд, содержащий трет-бутил-1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (1,04 г, 2,32 ммоль), добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 M, 12 мл, 48,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=340,2$ [M+H].

Стадия С: 1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер Е

К раствору 1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорида (913 мг, 2,31 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли сульфамид (571 мг, 5,94 ммоль) и триэтиламин (0,644 мл, 4,62 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 75:25 до 0:100 и получали смесь диастереоизомеров. Смесь разделяли с помощью SFC с использованием колонки ChiralPak AD-H при элюировании смесью этанол:диоксид углерода:гидроксид аммония - 30:70:0,2. Первому основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер А, второму основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер В, третьему основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер С, четвертому основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер D, пятому основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер Е, искомое соединение, и шестому основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[3-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер F. Диастереоизомер Е: MS: $m/z=419,2$ [M+H]. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,91 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 7,78 (с, 1 H), 7,55 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 6,91 (т, J=73,6 Гц, 1 H), 4,39 (д, J=47,3 Гц, 1 H), 3,64-3,55 (м, 1 H), 3,30-3,24 (м, 1 H),

2,75-2,66 (м, 1 H), 2,63-2,56 (м, 1 H), 2,32-2,24 (м, 1 H), 1,78-1,71 (м, 1 H), 1,71-1,65 (м, 1 H), 1,55 (т, J=5,5 Гц, 1 H).

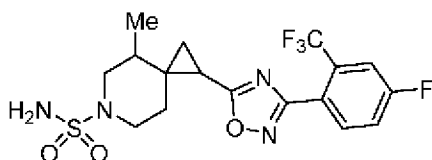
ПРИМЕР 5



(1R)-1-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 1) (5,00 г, 21,3 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (5,19 г, 32,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 4-фтор-N'-гидрокси-2-(трифторметил)бензолкарбоксиимидамид (промежуточный продукт 7) (4,98 г, 22,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли сульфамид (1,03 г, 10,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли насыщенный водный раствор бикарбонат натрия (300 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×700 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью дихлорметан:метанол - от 100:0 до 96:4. Полученное твердое вещество кристаллизовали из гексанов:дихлорметан и получали искомое соединение. MS: m/z=421,1 [M+H]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,97-7,86 (м, 2 H), 7,75 (td, J=8,3, 2,3 Гц, 1 H), 6,77 (с, 2 H), 3,22-3,12 (м, 1 H), 3,10-3,01 (м, 1 H), 3,02-2,92 (м, 1 H), 2,69-2,58 (м, 1 H), 2,53-2,45 (м, 1 H), 1,84-1,78 (м, 1 H), 1,78-1,72 (м, 1 H), 1,72-1,66 (м, 1 H), 1,65-1,59 (м, 1 H), 1,43 (дд, J=8,3, 4,7 Гц, 1 H), 1,34 (т, J=5,0 Гц, 1 H).

ПРИМЕР 6

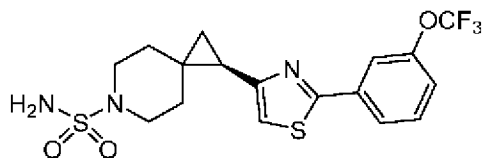


1-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер D

К раствору 4-метил-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 8) (300 мг, 1,21 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (206 мг, 1,27 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и

перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 4-фтор-N'-гидрокси-2-(трифторметил)бензолкарбоксиимидамид (промежуточный продукт 7) (341 мг, 1,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли сульфамид (116 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 60:40 и получали три главных элюирующихся пика, каждый соответствует смеси диастереоизомеров искомого соединения. Первый основной пик соответствует четырем изомерам, второй основной пик соответствует двум изомерам и третий основной пик соответствует двум изомерам. Первый основной пик, полученный с помощью хроматографии на силикагеле, разделяли с помощью SFC с использованием колонки ChiralPak AD-H, элюируя смесью метанол:диоксид углерода - 12:88. Первому основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер А, второму основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер В, третьему основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер С, и четвертому основному элюирующемуся пику соответствовал 1-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер D, искомое соединение. Диастереоизомер D: MS: $m/z=435,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,96-7,87 (м, 2 H), 7,75 (дт, $J=8,4, 4,2$ Гц, 1 H), 6,72 (с, 2 H), 3,21-3,13 (м, 1 H), 3,13-3,05 (м, 1 H), 2,92 (д, $J=9,0$ Гц, 1 H), 2,55 (дд, $J=8,3, 5,7$ Гц, 1 H), 2,35 (т, $J=10,6$ Гц, 1 H), 1,97 (т, $J=10,7$ Гц, 1 H), 1,64-1,58 (м, 1 H), 1,55 (д, $J=14,1$ Гц, 1 H), 1,43 (дд, $J=8,3, 5,0$ Гц, 1 H), 1,26 (т, $J=5,2$ Гц, 1 H), 1,04 (д, $J=6,9$ Гц, 3 H).

ПРИМЕР 7



(1R)-1-{2-[3-(Трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

Стадия А: (1R)-N,N-Диметил-N'-{[1-(2-(3-(трифторметокси)фенил)тиазол-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил]сульфонил}формимидамид

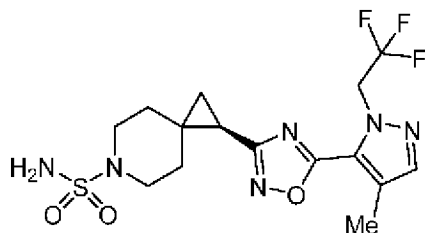
К раствору (1R)-N'-{[1-(2-хлорацетил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил]сульфонил}-N,N-диметилформимидамида (промежуточный продукт 9) (100 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (1

мл) добавляли 3-(трифторметокси)бензотиаомид (68,7 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение достаточной чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z=489,1$ [M+H].

Стадия В: (1R)-1-{2-[3-(Трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-N,N-диметил-N'-{[1-(2-(3-(трифторметокси)фенил)тиазол-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил]сульфонил}формимидамида (152 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли гидразин (0,5 мл, 0,31 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 10°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной HPLC при элюировании в градиентном режиме смесью ацетонитрил:вода: гидроксид аммония - от 48:52:0,05 до 78:22:0,05 и получали искомое соединение. MS: $m/z=433,9$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,90 (д, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,83 (с, 1 H), 7,57 (т, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,23 (с, 1 H), 3,25-3,27 (м, 1 H), 3,02-3,08 (м, 1 H), 2,95 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=3,5$ Гц, 1 H), 2,17 (дд, $J_1=8,3$ Гц, $J_2=5,7$ Гц, 1 H), 1,66-1,75 (м, 2 H), 1,52-1,66 (м, 3 H), 1,21 (т, $J=5,3$ Гц, 1 H), 1,03 (дд, $J_1=8,6$ Гц, $J_2=5,0$ Гц, 1 H).

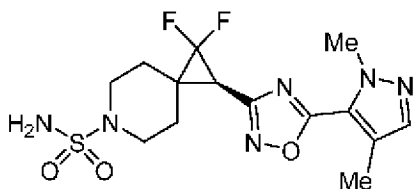
ПРИМЕР 8



(1R)-1-{5-[4-Метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (2,4 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (30,4 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и добавляли (R)-N-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидаид (промежуточный продукт 2) (53,7 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC при элюировании в градиентном режиме смесью ацетонитрил:вода:гидроксид аммония - от 27:73:0,05 до 57:43:0,05 и получали искомое соединение. MS: $m/z=421,0$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,62 (с, 1 H), 5,48-5,65 (м, 1 H), 5,29-5,44 (м, 1 H), 3,24-3,30 (м, 1 H), 3,08-3,23 (м, 2 H), 2,87-2,95 (м, 1 H), 2,40 (с, 3 H), 2,15-2,22 (м, 1 H), 1,62-1,89 (м, 4 H), 1,33 (т, $J=5,3$ Гц, 1 H), 1,20-1,27 (м, 1 H).

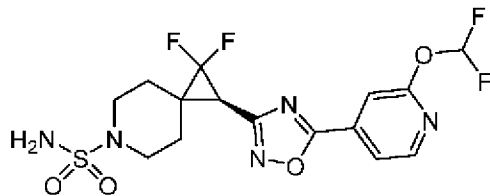
ПРИМЕР 9



(2R)-2-[5-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1,4-диметил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (28,1 мг, 0,201 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (35,8 мг, 0,221 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (57,0 мг, 0,201 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 24:57:19 и получали искомое соединение. MS: $m/z=389,3$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,54 (с, 1 H), 6,79 (с, 2 H), 4,15 (с, 3 H), 3,41-3,25 (м, 1 H), 3,24-3,13 м, 1 H), 3,13-2,98 (м, 2 H), 2,94-2,81 (м, 1 H), 2,31 (с, 3 H), 2,02-1,83 (м, 4 H)

ПРИМЕР 10

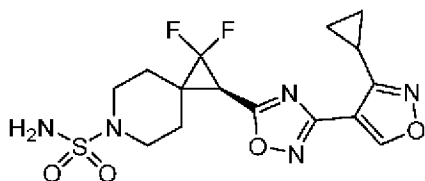


(2R)-2-{5-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 2-дифторметоксиизоникотиновой кислоты (37,9 мг, 0,201 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (35,8 мг, 0,221 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (57,0 мг, 0,201 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 24:57:19 и получали искомое соединение. MS: $m/z=438,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1 H), 7,91 (д, J=5,1 Гц, 1 H), 7,80 (т, J=7,2 Гц, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 6,81 (с, 2 H), 3,39 (д, J=12,0 Гц, 1 H), 3,22-3,12 (м, 1 H), 3,12-

3,00 (м, 2 Н), 2,98-2,88 (м, 1 Н), 2,03-1,83 (м, 4 Н).

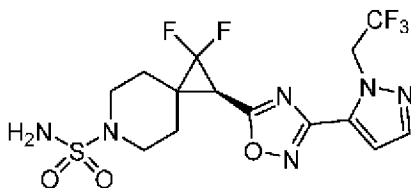
ПРИМЕР 11



(2R)-2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (2R)-2,2-дифтор-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 10) (54,1 мг, 0,200 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,90 мл) и диметилсульфоксиде (0,10 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (13,6 мг, 0,100 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (57,5 мг, 0,300 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 3-циклопропил-N'-гидроксиизоксазол-4-карбоксимидамид (промежуточный продукт 12) (36,8 мг, 0,220 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 24:57:19 и получали искомое соединение. MS: $m/z=402,2$ [M+H]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,59 (с, 1 Н), 6,80 (с, 2 Н), 3,72 (д, J=11,1 Гц, 1 Н), 3,22-2,95 (м, 3 Н), 2,90-2,73 (м, 1 Н), 2,37 (ддд, J=13,3, 8,4, 5,1 Гц, 1 Н), 2,09-1,85 (м, 4 Н), 1,15-1,04 (м, 2 Н), 1,01-0,89 (м, 2 Н).

ПРИМЕР 12

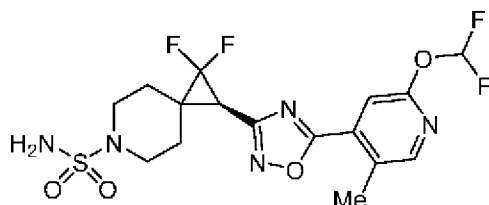


(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (2R)-2,2-дифтор-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 10) (54,1 мг, 0,200 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,90 мл) и диметилсульфоксиде (0,10 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (13,6 мг, 0,100 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (57,5 мг, 0,300 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли N'-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоксимидамид (промежуточный продукт 13) (45,8 мг, 0,220 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 2

ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 24:57:19 и получали искомое соединение. MS: $m/z=443,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,85 (д, $J=1,9$ Гц, 1 H), 7,11 (д, $J=1,9$ Гц, 1 H), 6,81 (с, 2 H), 5,57-5,39 (м, 2 H), 3,79 (д, $J=11,5$ Гц, 1 H), 3,22-3,12 (м, 1 H), 3,12-2,99 (м, 2 H), 2,86-2,72 (м, 1 H), 2,12-1,88 (м, 4 H).

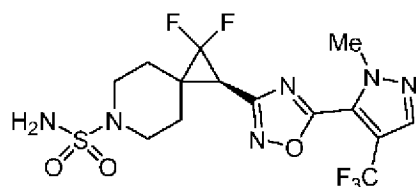
ПРИМЕР 13



(2R)-2-{5-[2-(Дифторметокси)-5-метилпиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 2-(дифторметокси)-5-метилизоникотиновой кислоты (промежуточный продукт 14) (50,0 мг, 0,246 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,10 мл) и диметилсульфоксиде (0,12 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (33,5 мг, 0,246 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (70,8 мг, 0,369 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (98,0 мг, 0,345 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 24:57:19 и получали искомое соединение. MS: $m/z=452,1$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,44 (с, 1 H), 7,81 (т, $J=72,7$ Гц, 1 H), 7,63 (с, 1 H), 6,80 (с, 2 H), 3,40 (д, $J=12,0$ Гц, 1 H), 3,22-3,13 (м, 1 H), 3,11-3,00 (м, 2 H), 2,96-2,85 (м, 1 H), 2,57 (с, 3 H), 2,04-1,84 (м, 4 H).

ПРИМЕР 14

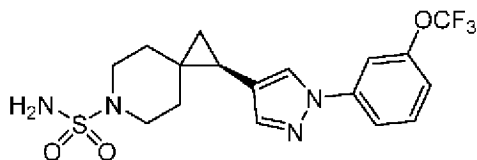


(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1-метил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (39,0 мг, 0,201 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,90 мл) и диметилсульфоксиде (0,10 мл) при

температуре окружающей среды добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (27,3 мг, 0,201 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (57,8 мг, 0,301 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (80,0 мг, 0,281 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 95:5 до 25:75 и получали искомое соединение. MS: $m/z=443,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,21 (с, 1 H), 6,80 (с, 2 H), 4,24 (с, 3 H), 3,44 (д, J=12,0 Гц, 1 H), 3,25-3,12 (м, 1 H), 3,12-2,99 (м, 2 H), 2,96-2,83 (м, 1 H), 2,04-1,86 (м, 4 H).

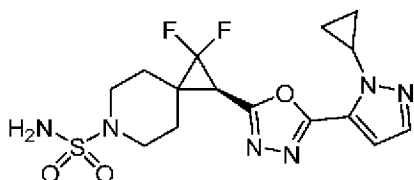
ПРИМЕР 15



(1R)-1-{1-[3-(Трифторметокси)фенил]-1H-пиразол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-1-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-пиразол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октана (промежуточный продукт 15) (100 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли триэтиламин (0,062 мл, 0,45 ммоль) и сульфамид (85 мг, 0,89 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной HPLC при элюировании в градиентном режиме смесью ацетонитрил:вода: гидроксид аммония - от 43:57:0,05 до 73:27:0,05, и получали искомое соединение. MS: $m/z=417,1$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,67 (с, 1 H), 7,52-7,60 (м, 2 H), 7,44-7,47 (м, 1 H), 7,25 (с, 1 H), 7,15-7,18 (с, 1 H), 4,29-4,30 (м, 2 H), 3,34-3,26 (м, 2 H), 3,10-3,15 (м, 2 H), 1,79-1,81 (м, 1 H), 1,60-1,70 (м, 2 H), 1,40-1,52 (м, 2 H), 0,94-0,96 (м, 1 H), 0,72-0,75 (м, 1 H).

ПРИМЕР 16



(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

Стадия А: (2R)-2-({2-[(1-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]гидразинил}карбонил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

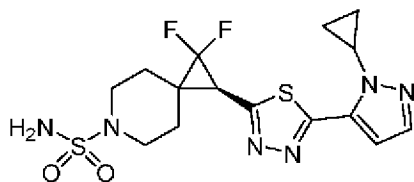
К раствору (1R)-2,2-дифтор-6-сульфамонил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 10) (80 мг, 0,30 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) и диметилсульфоксиде (0,20 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (24 мг, 0,18 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (91 мг, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. 1- Добавляли циклопропил-1H-пиразол-5-карбогидразид (промежуточный продукт 16) (54 мг, 0,325 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью дихлорметан:метанол - от 100:0 до 95:5 и получали искомое соединение. MS: $m/z=419,2$ [M+H].

Стадия В: (2R)-2-[5-(1-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (2R)-2-({2-[(1-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]гидразинил}карбонил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (50 мг, 0,12 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,022 мл, 0,23 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×70 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 50:50 и получали искомое соединение.

MS: $m/z=401,4$ [M+H]. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1 H), 6,99 (д, $J=2,0$ Гц, 1 H), 6,82 (с, 2 H), 4,25 (tt, $J=7,4, 3,9$ Гц, 1 H), 3,58 (д, $J=11,8$ Гц, 1 H), 3,20-3,12 (м, 1 H), 3,12-3,03 (м, 2 H), 2,98-2,86 (м, 1 H), 2,03-1,87 (м, 4 H), 1,22-1,04 (м, 4 H).

ПРИМЕР 17

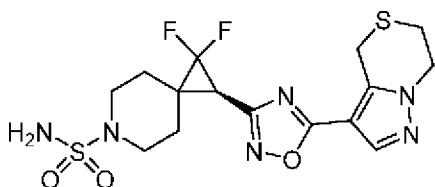


(2S)-2-[5-(1-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (2R)-2-({2-[(1-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]гидразинил}карбонил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (описан в примере 16) (50 мг, 0,115 ммоль) в тетрагидрофуране (1,50 мл) добавляли

реагент Лавессона (97 мг, 0,24 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65°C и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=417,4$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,57 (д, $J=1,9$ Гц, 1 H), 6,98 (д, $J=1,9$ Гц, 1 H), 6,81 (с, 2 H), 4,18 (tt, $J=7,4, 3,9$ Гц, 1 H), 3,77 (д, $J=12,5$ Гц, 1 H), 3,20-3,07 (м, 2 H), 3,07-2,96 (м, 1 H), 2,96-2,85 (м, 1 H), 2,03-1,80 (м, 4 H), 1,22-1,06 (м, 4 H).

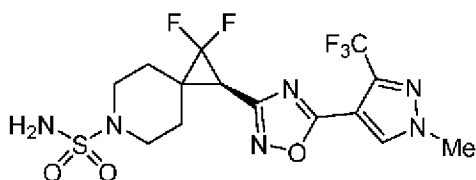
ПРИМЕР 18



(2R)-2-[5-(6,7-Дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазин-3-карбоновой кислоты (36,8 мг, 0,200 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,90 мл) и диметилсульфоксиде (0,10 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (27,2 мг, 0,200 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (57,5 мг, 0,300 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. (1R)-2,2-Добавляли дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (59,7 мг, 0,210 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 24:57:19 и получали искомое соединение. MS: $m/z=433,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,17 (с, 1 H), 6,78 (с, 2 H), 4,43-4,32 (м, 2 H), 4,23 (с, 2 H), 3,28-3,10 (м, 4 H), 3,10-2,97 (м, 2 H), 2,93-2,82 (м, 1 H), 2,00-1,82 (м, 4 H).

ПРИМЕР 19

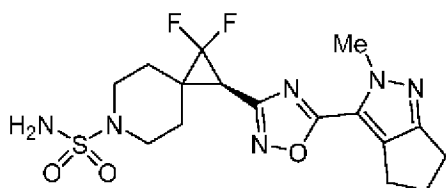


(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (38,8 мг, 0,200 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,90 мл) и диметилсульфоксиде (0,10 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (27,2 мг, 0,200 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-

этилкарбодиимидгидрохлорид (57,5 мг, 0,300 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (59,7 мг, 0,210 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 95:5 до 25:75 и получали искомое соединение. MS: $m/z=443,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,91 (с, 1 H), 6,78 (с, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 3,37-3,24 (м, 1 H), 3,22-3,09 (м, 1 H), 3,10-2,97 (м, 2 H), 2,95-2,79 (м, 1 H), 2,04-1,83 (м, 4 H).

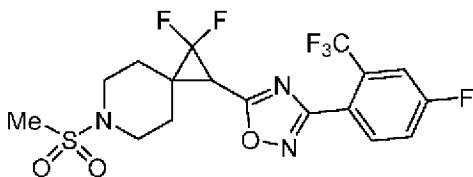
ПРИМЕР 20



(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 2-метил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-карбоновой кислоты (33,2 мг, 0,200 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,90 мл) и диметилсульфоксиде (0,10 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (27,2 мг, 0,200 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (57,5 мг, 0,300 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. (1R)-2,2-Дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (68,2 мг, 0,240 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 95°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 90:10 до 0:100 и получали искомое соединение. MS: $m/z=415,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 6,79 (с, 2 H), 4,13 (с, 3 H), 3,39-3,26 (м, 1 H), 3,24-3,12 (м, 1 H), 3,11-2,97 (м, 2 H), 2,91-2,81 (м, 3 H), 2,69 (т, $J=7,3$ Гц, 2 H), 2,43 (р, $J=7,4$ Гц, 2 H), 2,02-1,82 (м, 4 H).

ПРИМЕР 21

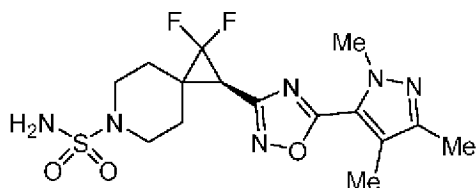


1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-

(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан

К раствору 2,2-дифтор-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 28) (135 мг, 0,501 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,25 мл) и диметилсульфоксиде (0,25 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (77 мг, 0,50 ммоль), затем 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (115 мг, 0,600 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. 4- Добавляли фтор-N'-гидрокси-2-(трифторметил)бензимидамид (122 мг, 0,550 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 95°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь нагревали при 105°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 95:4:1 до 50:38:12. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC при элюировании в градиентном режиме смесью ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота - от 10:90:0,1 до 95:5:0,1 и получали искомое соединение. MS: $m/z=456,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,00-7,91 (м, 2 H), 7,77 (т, J=8,1 Гц, 1 H), 3,77 (д, J=11,2 Гц, 1 H), 3,37-3,29 (м, 1 H), 3,28-3,18 (м, 2 H), 3,03-2,94 (м, 1 H), 2,90 (с, 3 H), 2,06 (с, 2 H), 2,02-1,90 (м, 2 H).

ПРИМЕР 22

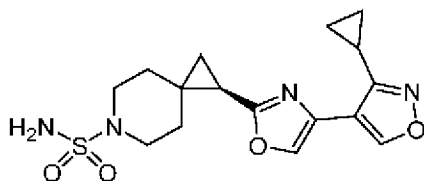


(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(1,3,4-триметил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1,3,4-триметил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (46,2 мг, 0,300 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,4 мл) и диметилсульфоксиде (0,15 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (40,8 мг, 0,300 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (86,0 мг, 0,450 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (102 мг, 0,360 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 52:36:12 и получали искомое соединение. MS: $m/z=403,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 6,79 (с, 2 H), 4,07 (с, 3 H), 3,34 (д, J=12,6 Гц, 1 H),

3,23-3,13 (м, 1 Н), 3,12-2,98 (м, 2 Н), 2,95-2,81 (м, 1 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,17 (с, 3 Н), 2,02-1,85 (м, 4 Н).

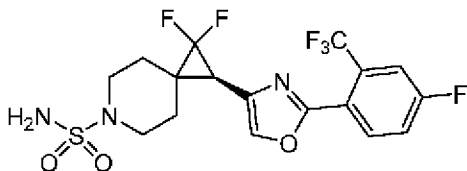
ПРИМЕР 23



(1R)-1-[4-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-1-[4-(3-циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октана (промежуточный продукт 18) (13,7 мг, 0,047 ммоль) в 1,4-диоксане (0,50 мл) добавляли сульфамид (24 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 70:30 и получали искомое соединение. MS: $m/z=365,1$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,07 (с, 1 Н), 8,33 (с, 1 Н), 6,72 (с, 2 Н), 3,16-3,06 (м, 1 Н), 3,06-2,91 (м, 2 Н), 2,80-2,67 (м, 1 Н), 2,18 (дд, $J=8,5, 5,7$ Гц, 1 Н), 2,10 (ддд, $J=13,4, 8,3, 5,0$ Гц, 1 Н), 1,73-1,50 (м, 5 Н), 1,21-1,13 (м, 2 Н), 1,07-0,98 (м, 2 Н), 0,90-0,81 (м, 2 Н).

ПРИМЕР 24



(2R)-1,1-Дифтор-2-{2-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

Стадия А: (2R)-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-2-{2-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

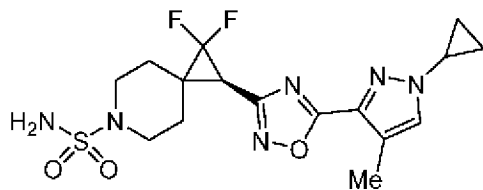
К раствору (2R)-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-2-(йодацетил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (промежуточный продукт 24) (133 мг, 0,296 ммоль) в этилацетате (1,48 мл) добавляли 4-фтор-2-(трифторметил)бензамид (77 мг, 0,37 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (95 мг, 0,37 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3,5 ч. Смесь фильтровали через целит®, промывали этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водным раствором HCl (1 М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили

(сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 40:45:15 и получали искомое соединение. MS: $m/z=511,2$ [M+H].

Стадия В: (2R)-1,1-Дифтор-2-{2-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (2R)-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-2-{2-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (72 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (1,41 мл) добавляли гидразин (0,0443 мл, 1,41 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 40:45:15 и получали искомое соединение. MS: $m/z=456,2$ [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,53 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 H), 7,46-7,32 (м, 1 H), 4,35 (с, 2 H), 3,49-3,28 (м, 2 H), 3,19 (м, 2 H), 2,49 (д, J=13,7 Гц, 1 H), 2,03 (м, 1 H), 1,89 (м, 1 H), 1,78 (м, 1 H), 1,65 (м, 1 H).

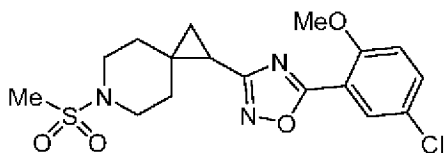
ПРИМЕР 25



(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-4-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1-циклопропил-4-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 20) (33,2 мг, 0,200 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,90 мл) и диметилсульфоксиде (0,10 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (30,8 мг, 0,200 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (49,8 мг, 0,260 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (62,5 мг, 0,220 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 52:36:12 и получали искомое соединение. MS: $m/z=415,3$ [M+H]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,91 (с, 1 H), 6,80 (с, 2 H), 3,91-3,81 (м, 1 H), 3,39-3,25 (м, 1 H), 3,21-3,10 (м, 1 H), 3,10-2,99 (м, 2 H), 2,91-2,80 (м, 1 H), 2,27 (с, 3 H), 2,02-1,84 (м, 4 H), 1,15-0,98 (м, 4 H).

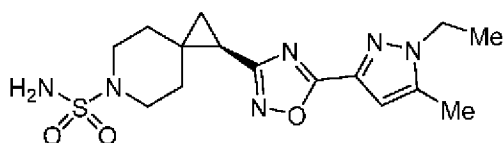
ПРИМЕР 26



1-[5-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан, энантиомер А

К раствору 5-хлор-5-метоксибензойной кислоты (93,0 мг, 0,501 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (89,0 мг, 0,550 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. N'- Добавляли гидрокси-6-метилсульфонил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидаид (промежуточный продукт 21) (124 мг, 0,498 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 52:36:12 и получали рацемическое искомое соединение. Смесью разделяли с помощью SFC, используя колонку ChiralPak AS-H и элюируя смесью метанол:диоксид углерода - 25:75. Первому основному элюирующемуся пику соответствовал 1-[5-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан, энантиомер А, искомое соединение, и второму основному элюирующемуся пику соответствовал 1-[5-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан, энантиомер В. MS: $m/z=398,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,94 (д, $J=2,7$ Гц, 1 H), 7,71 (дд, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1 H), 7,33 (д, $J=9,1$ Гц, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 3,36-3,27 (м, 1 H), 3,21 (т, $J=5,4$ Гц, 2 H), 3,11 (ддд, $J=11,1, 7,3, 3,5$ Гц, 1 H), 2,98 (ддд, $J=11,1, 7,0, 3,3$ Гц, 1 H), 2,87 (с, 3 H), 2,19 (дд, $J=7,9, 6,2$ Гц, 1 H), 1,77-1,56 (м, 3 H), 1,26-1,13 (м, 2 H).

ПРИМЕР 27

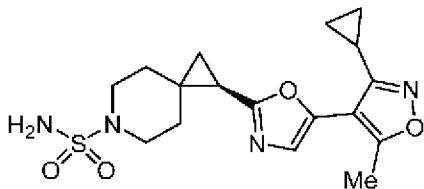


(1R)-1-[5-(1-Этил-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1-этил-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (31,0 мг, 0,201 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (32,7 мг, 0,201 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли (1R)-N'-гидрокси-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидаид (промежуточный продукт 2) (50,0 мг, 0,201 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC при элюировании в градиентном режиме смесью

ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота - от 5:95:0,1 до 95:5:0,1, и получали искомое соединение. MS: $m/z=367,3$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 6,74 (с, 1 H), 6,72 (с, 2 H), 4,18 (кв, $J=7,4$ Гц, 2 H), 3,13-3,07 (м, 1 H), 3,06-2,93 (м, 2 H), 2,79-2,72 (м, 1 H), 2,35 (с, 3 H), 2,17-2,10 (м, 1 H), 1,73-1,55 (м, 4 H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3 H), 1,21-1,12 (м, 2 H).

ПРИМЕР 28



(1R)-1-[5-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиرو[2.5]октан-6-сульфонамид

Стадия А: (1R)-N-[2-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-2-оксоэтил]-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид

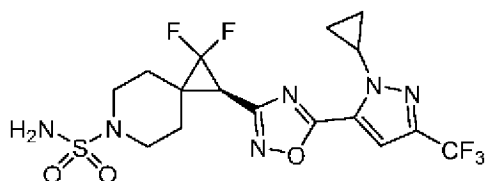
К раствору 2-азидо-1-(3-циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)этанона (промежуточный продукт 22) (157 мг, 0,761 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли трифенилфосфин (200 мг, 0,761 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Добавляли воду (0,05 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляли 4 Å молекулярные сита и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Последовательно добавляли (1R)-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (промежуточный продукт 1) (0,196 г, 0,837 ммоль), НАТУ (0,347 мг, 0,913 ммоль) и 4-метилморфолин (0,25 мл, 2,274 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью дихлорметан:метанол - от 100:0 до 95:5 и получали искомое соединение. MS: $m/z=397,2$ [M+H].

Стадия В: (1R)-1-[5-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (1R)-N-[2-(3-циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-2-оксоэтил]-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамида (45 мг, 0,11 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,013 мл, 0,136 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат - от 100:0 до 50:50 и получали искомое соединение. MS: $m/z=379,1$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,33 (с, 1 H), 6,73 (с, 2 H), 3,19-3,08 (м, 1 H), 3,07-2,91 (м, 2 H), 2,76-2,67 (м, 1 H), 2,53 (с, 3 H), 2,19 (дд, $J=8,4, 5,6$ Гц, 1 H), 1,99 (ддд, $J=13,3, 8,2, 5,0$ Гц, 1 H), 1,74-1,62 (м, 2 H), 1,61-1,47 (м, 2 H), 1,22-1,12 (м, 2 H), 1,01 (дд, $J=8,3, 2,5$ Гц, 2 H), 0,88-0,79 (м, 2 H).

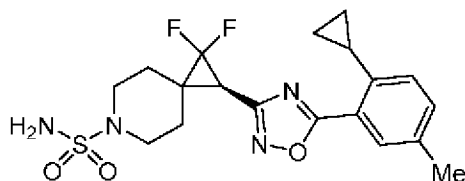
ПРИМЕР 29



(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1-циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 23) (66,0 мг, 0,300 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,4 мл) и диметилсульфоксиде (0,15 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (40,8 мг, 0,300 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (86,0 мг, 0,450 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамоил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (102 мг, 0,360 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 95°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, слои разделяли и органический слой очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 96:3:1 до 52:36:12 и получали искомое соединение. MS: $m/z=469,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,74 (с, 1 H), 6,80 (с, 2 H), 4,31 (дт, $J=7,1, 3,6$ Гц, 1 H), 3,39 (д, $J=11,7$ Гц, 1 H), 3,23-3,13 (м, 1 H), 3,11-3,00 (м, 2 H), 2,95-2,85 (м, 1 H), 2,02-1,87 (м, 4 H), 1,30-1,22 (м, 2 H), 1,22-1,13 (м, 2 H).

ПРИМЕР 30

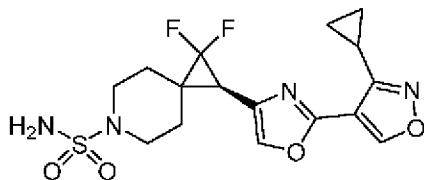


(2R)-2-[5-(2-Циклопропил-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 2-циклопропил-5-метилбензойной кислоты (37,2 мг, 0,211 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,6 мл) и диметилсульфоксиде (0,16 мл) последовательно добавляли 1-(3-

диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (43,8 мг, 0,229 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (19,2 мг, 0,141 ммоль), и (1R)-2,2-дифтор-N'-гидрокси-6-сульфамойл-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксимидамид (промежуточный продукт 11) (50 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 110°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и фильтровали и фильтрат концентрировали в потоке азота. Остаток очищали с помощью HPLC при элюировании в градиентном режиме смесью ацетонитрил:вода - от 20:80 до 95:5 и получали искомое соединение. MS: $m/z=425,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,76 (с, 1 H), 7,39 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,81 (с, 2 H), 3,33 (с, 1 H), 3,16 (с, 1 H), 3,11-3,01 (м, 2 H), 2,89 (д, $J=6,6$ Гц, 1 H), 2,61-2,53 (м, 1 H), 2,35 (с, 3 H), 1,97 (д, $J=6,9$ Гц, 3 H), 1,95-1,88 (м, 1 H), 0,97 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 0,70 (кв, $J=5,8$ Гц, 2 H).

ПРИМЕР 31



(2R)-2-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

Стадия А: (2R)-2-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

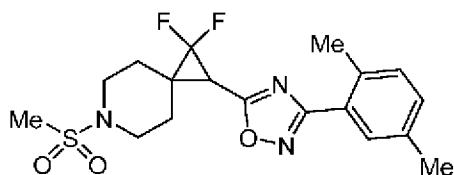
К раствору (2R)-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-2-(йодацетил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (промежуточный продукт 24) (74,5 мг, 0,166 ммоль) в этилацетате (0,83 мл) добавляли 3-циклопропилизоксазол-4-карбоксамид (31,5 мг, 0,207 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (53,3 мг, 0,207 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Полученную смесь фильтровали, промывали этилацетатом, слои фильтрата разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×), водным раствором HCl (1 M) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат магния), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 60:30:10 и получали искомое соединение. MS: $m/z=456,3$ [M+H].

Стадия В: (2R)-2-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору (2R)-2-[2-(3-циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамида (42 мг,

0,092 ммоль) в метаноле (0,92 мл) добавляли гидразин (0,0289 мл, 0,922 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью гексаны:этилацетат:этанол - от 100:0:0 до 70:23:7 и получали искомое соединение. MS: $m/z=401,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,82 (с, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 4,34 (с, 2 H), 3,45 (м, 1 H), 3,33-3,24 (м, 2 H), 3,11 (м, 1 H), 2,55-2,52 (м, 1 H), 2,49 (д, $J=13,8$ Гц, 1 H), 1,97 (м, 2 H), 1,79-1,70 (м, 1 H), 1,71-1,63 (м, 1 H), 1,17-1,07 (м, 4 H).

ПРИМЕР 32

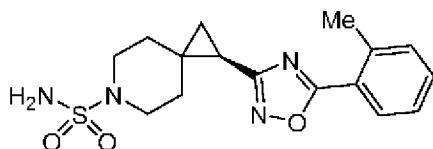


2-[3-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-(метилсульфонил)-6-азаспиرو[2.5]октан

В основном по процедурам, описанным в примере 21, но с использованием N'-гидрокси-2,5-диметилбензолкарбоксимида вместо 4-фтор-N'-гидрокси-2-(трифторметил)бензимида, получали искомое соединение. MS: $m/z=398,3$ [M+H].

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70 (с, 1 H), 7,29 (с, 2 H), 3,69 (д, $J=11,4$ Гц, 1 H), 3,31-3,20 (м, 3 H), 3,10-3,03 (м, 1 H), 2,90 (с, 3 H), 2,48 (с, 3 H), 2,35 (с, 3 H), 2,14-2,03 (м, 2 H), 2,02-1,91 (м, 2 H).

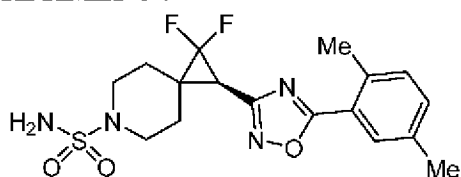
ПРИМЕР 33



(1R)-1-[5-(2-Метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиرو[2.5]октан-6-сульфонамид

В основном по процедурам, описанным в примере 1, но с использованием 2-метилбензойной кислоты вместо 2-метил-5-(трифторметил)бензойной кислоты, получали искомое соединение. MS: $m/z=349,1$ [M+H]. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (д, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,56 (т, $J=7,4$ Гц, 1 H), 7,46 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,42 (т, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,71 (с, 2 H), 3,17-3,10 (м, 1 H), 3,07-2,98 (м, 2 H), 2,62 (с, 3 H), 2,19 (т, $J=6,9$ Гц, 1 H), 1,80-1,73 (м, 1 H), 1,72-1,59 (м, 3 H), 1,20 (д, $J=7,0$ Гц, 2 H).

ПРИМЕР 34

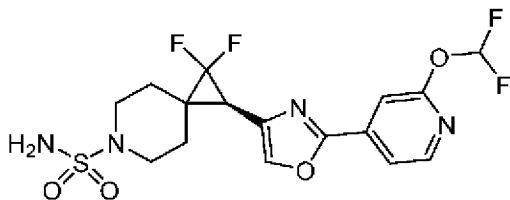


(2R)-2-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

В основном по процедурам, описанным в примере 30, но с использованием 2,5-диметилбензойной кислоты вместо 2-циклопропил-5-метилбензойной кислоты, получали искомое соединение. MS: $m/z=399,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,85 (с, 1 H), 7,42-7,35 (м, 2 H), 6,79 (с, 2 H), 3,32 (с, 1 H), 3,20-3,14 (м, 1 H), 3,10-3,01 (м, 2 H), 2,92-2,85 (м, 1 H), 2,58 (с, 3 H), 2,37 (с, 3 H), 2,03-1,88 (м, 4 H).

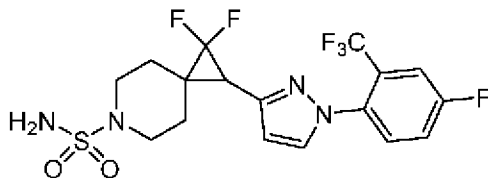
ПРИМЕР 35



(2R)-2-{2-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,3-оксазол-4-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

В основном по процедурам, описанным в примере 24, но с использованием 2-(дифторметокси)пиридин-4-карбоксамид (промежуточный продукт 29) вместо 4-фтор-2-(трифторметил)бензамида, получали искомое соединение. MS: $m/z=437,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (д, $J=5,2$ Гц, 1 H), 7,67 (д, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,64-7,36 (т, $J=74,5$ Гц, 1 H), 7,46 (с, 1 H), 4,36 (с, 2 H), 3,48-3,44 (м, 1 H), 3,41-3,18 (м, 2 H), 3,14-3,09 (м, 1 H), 2,50 (д, $J=13,6$ Гц, 1 H), 2,04-1,92 (м, 2 H), 1,78-1,73 (м, 1 H) 1,67-1,60 (м, 1 H).

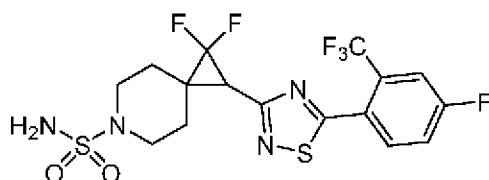
ПРИМЕР 36



1,1-Дифтор-2-{1-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1,1-дифтор-2-{1-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорида (промежуточный продукт 31) (23,7 мг, 0,0576 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли сульфамид (24,3 мг, 0,253 ммоль) и триэтиламин (0,04 мл, 0,25 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и воду (5 мл) добавляли. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×5 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC при элюировании в градиентном режиме смесью ацетонитрил:вода:гидроксид аммония - от 36:64:0,1 до 66:34:0,1, и получали искомое соединение. MS: $m/z=454,9$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 1 H), 7,67-7,70 (м, 1 H), 7,59-7,60 (м, 2 H), 6,43 (с, 1 H), 3,34-3,35 (м, 1 H), 3,00-3,31 (м, 3 H), 2,63-2,66 (м, 1 H), 1,93-1,96 (м, 2 H), 1,75-1,79 (м, 2 H).

ПРИМЕР 37

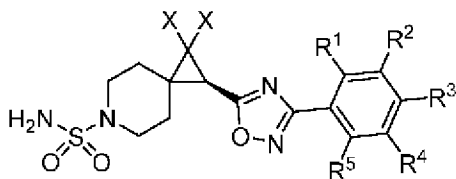


1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид

К раствору 1,1-дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октангидрохлорида (промежуточный продукт 35) (61 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли триэтиламин (43,1 мг, 0,43 ммоль) и сульфамид (68,2 мг, 0,71 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 95°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир:этилацетат - 50:50, и получали искомое соединение. MS: $m/z=472,8$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,71 (дд, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=5,6$ Гц, 1 H), 7,58 (дд, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1 H), 7,40-7,57 (м, 1 H), 4,43 (уш, 2 H), 3,39-3,42 (м, 1 H), 3,29-3,31 (м, 1 H), 3,15-3,18 (м, 2 H), 2,99 (д, $J=12,8$ Гц, 1 H), 2,13-2,19 (м, 2 H), 1,99-2,01 (м, 2 H).

Соединения примеров, указанные в следующих таблицах, получали по аналогии с указанными выше примерами, как это описано, или получали с помощью аналогичных превращений с изменениями, известными специалистам в данной области техники. Необходимые исходные вещества описаны в настоящем изобретении, имеются в продаже, известны в литературе или легко синтезирует специалист в данной области техники. В некоторых случаях использовали очевидные стратегии применения защитных групп.

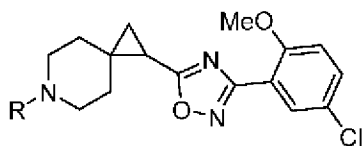
ТАБЛИЦА EX-A



Пример	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M+H]
A1	H	OMe	H	H	Cl	H	399,1
A2	F	H	H	H	H	H	371,1
A3	F	CF ₃	H	F	H	H	457,1
A4	H	CF ₃	H	H	F	H	421,1
A5	H	H	OCHF ₂	H	H	H	401,2
A6	H	H	F	H	H	H	389,2

A7	H	F	H	F	H	H	407,2
A8	H	H	H	CMe ₂ OH	H	H	429,2

ТАБЛИЦА ЕХ-В



Пример	R	Примечание о стереохимии	MS [M+H]
B1		Рацемический	475,2
B2		Рацемический	466,2
B3		Смесь изомеров	482,3
B4		Рацемический	464,2
B5		Рацемический	488,3
B6		Рацемический	502,2
B7		Рацемический	517,2
B8		Рацемический	482,2 [M]
B9		Рацемический	419,2

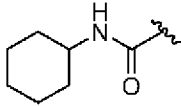
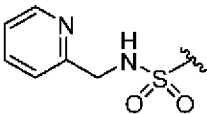
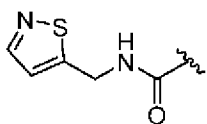
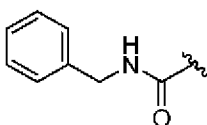
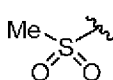
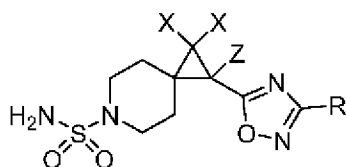
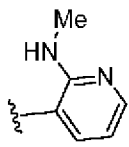
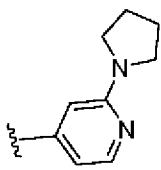
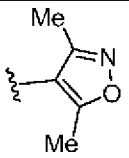
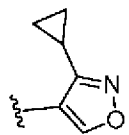
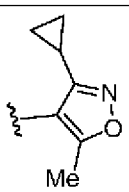
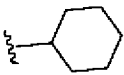
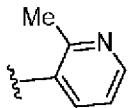
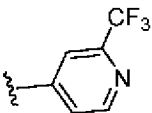
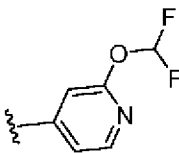
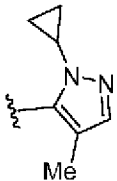
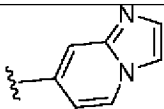
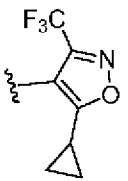
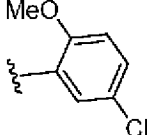
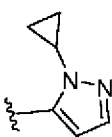
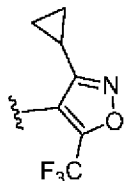
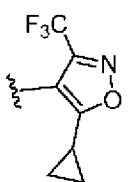
B10		Рацемический	445,3
B11		Рацемический	490,2
B12		Рацемический	460,2
B13		Рацемический	453,3
B14		Рацемический	398,2

ТАБЛИЦА EX-C



Пример	X	Z	R	Примечание о стереохимии	MS [M+H]
C1	H	H		Рацемический	365,2
C2	H	H		Рацемический	405,3
C3	F	H		Рацемический	390,2
C4	H	H		R	366,1
C5	F	H		R	416,2

C6	F	H		R	377,2
C7	F	H		R	386,2
C8	F	H		R	440,2
C9	F	H		R	438,1
C10	F	H		R	415,2
C11	F	H		R	411,2
C12	H	H		R	434,19
C13	H	H		Рацемический	399,1
C14	F	H		R	401,3
C15	F	H		R	470,2
C16	F	H		R	470,2

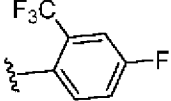
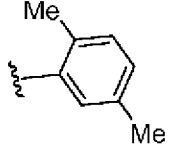
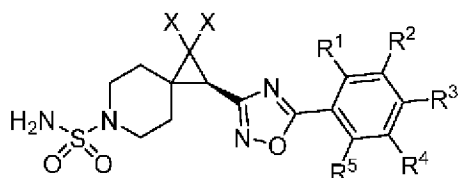
C17	Cl	H		Рацемический	488,8
C18	F	Me		Рацемический	413,0

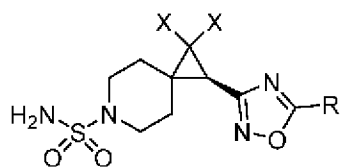
ТАБЛИЦА EX-D



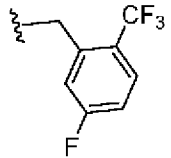
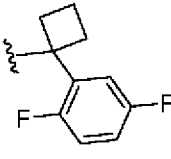
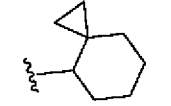
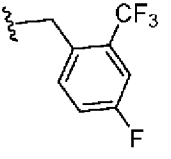
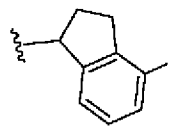
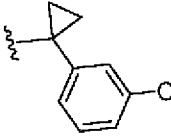
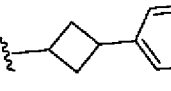
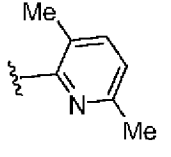
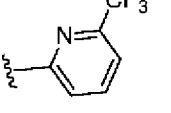
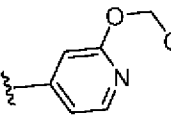
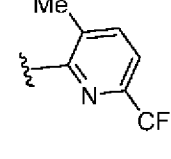
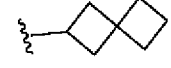
Пример	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M+H]
D1	H	H	CF ₃	H	H	H	403,1
D2	H	OMe	H	H	Cl	H	399,1
D3	H	CN	H	H	H	H	360,1
D4	H	OCHF ₂	H	H	H	H	401,1
D5	H	H	H	CF ₃	H	H	403,1
D6	H	CF ₃	H	H	Br	H	483,0
D7	H	CF ₃	H	Cl		H	437,1
D8	H	H	H	H	H	H	335,2
D9	H	OCHF ₂	H	CF ₃	H	H	469,1
D10	H	OCHF ₂	H	Cl	H	H	435,1
D11	H	H	OCHF ₂	H	H	H	401,1
D12	H	F	H	H	H	CF ₃	421,1
D13	H	H	H	OMe	H	H	365,2
D14	H	H	H	OCHF ₂	H	H	401,2
D15	H	F	H	F	H	H	371,3
D16	H	CF ₃	H	F	H	H	421,2
D17	H	CF ₃	H	H	H	H	403,1
D18	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	433,1
D19	H	Me	H	Me	H	H	363,2
D20	H	OCF ₃	H	H	H	H	419,1
D21	H	OCF ₃	H	H	F	H	437,1
D22	H	OCF ₃	H	H	Cl	H	453,1
D23	H	H	H	CMe ₂ OH	H	H	393,3

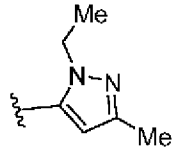
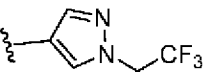
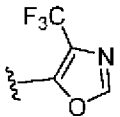
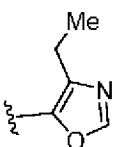
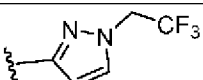
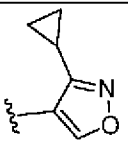
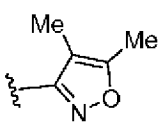
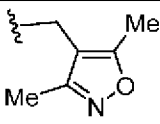
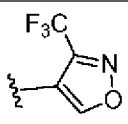
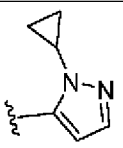
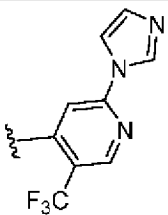
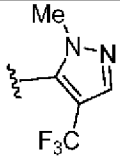
D24	H	OCHF ₂	H	F	H	H	419,1
D25	H	Me	H	Me	Me	H	377,2
D26	F	cPr	H	H	H	H	411,3
D27	H	OMe	H	Cl	H	H	383,2

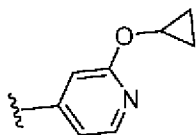
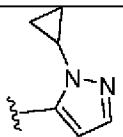
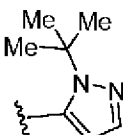
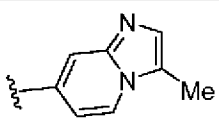
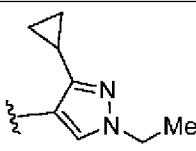
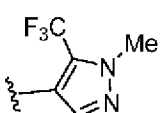
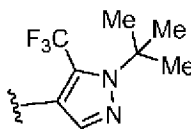
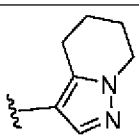
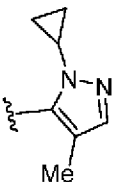
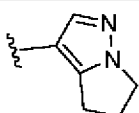
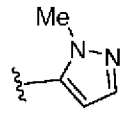
ТАБЛИЦА ЕХ-Е

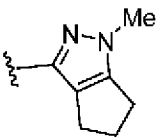
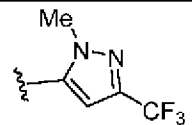
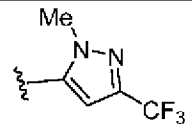
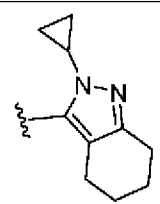
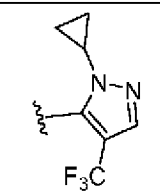
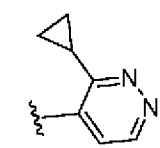
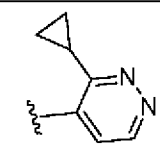
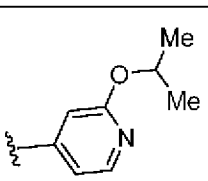
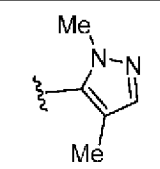
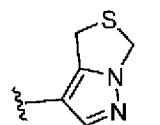


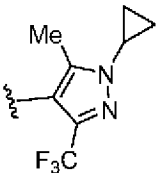
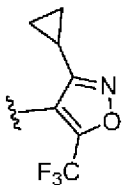
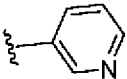
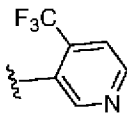
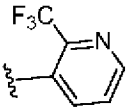
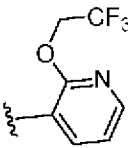
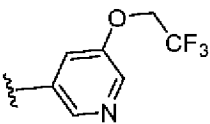
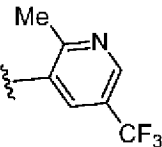
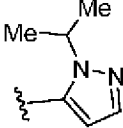
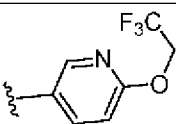
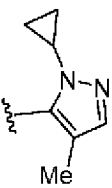
Пример	X	R	Примечание о стереохимии	MS [M+H]
E1	H		R	428,2
E2	H		R	350,2
E3	H		Смесь изомеров	355,2
E4	H		R	435,1
E5	H		R	435,2
E6	H		R	377,2
E7	H		Смесь изомеров	355,2
E8	H		Смесь изомеров	397,1

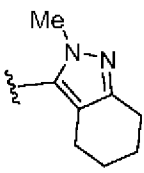
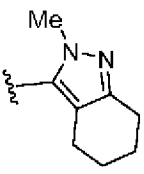
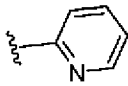
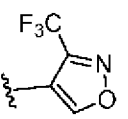
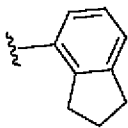
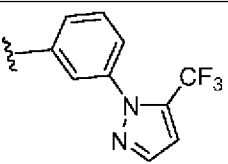
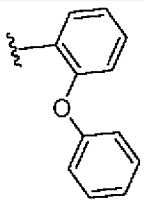
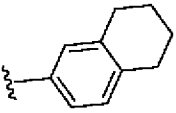
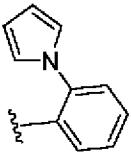
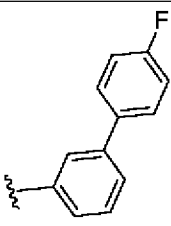
E9	H		R	435,2
E10	H		R	425,2
E11	H		Смесь изомеров	367,2
E12	H		R	435,1
E13	H		Смесь изомеров	393,1
E14	H		R	443,2
E15	H		Смесь изомеров	389,2
E16	H		R	364,2
E17	H		R	404,1
E18	H		R	434,2
E19	H		R	418,2
E20	H		R	353,2

E21	H		R	367,3
E22	H		R	407,2
E23	H		R	394,1
E24	H		R	354,2
E25	H		R	407,2
E26	H		R	366,2
E27	H		R	354,2
E28	H		R	368,2
E29	H		R	394,1
E30	H		R	365,2
E31	H		R	470,2
E32	H		R	407,2

E33	F		R	428,3
E34	F		R	401,3
E35	F		R	417,2
E36	F		R	425,2
E37	F		R	429,2
E38	F		R	443,2
E39	F		R	485,2
E40	F		R	415,2
E41	F		R	415,2
E42	F		R	401,3
E43	F		R	375,2

E44	F		R	415,3
E45	F		R	443,2
E46	F		R	469,2
E47	F		R	455,2
E48	F		R	469,2
E49	F		R	413,2
E50	H		R	377,2
E51	F		R	430,2
E52	H		R	353,0
E53	F		R	419,1

E54	F		R	483,2
E55	F		R	470,2
E56	F		R	372,2
E57	H		R	404,1
E58	H		R	404,1
E59	H		R	434,2
E60	H		R	434,2
E61	H		R	418,2
E62	H		R	367,3
E63	H		R	434,2
E64	H		R	379,0

E65	H		R	393,3
E66	F		R	429,2
E67	F		R	372,3
E68	F		R	430,2
E69	H		R	375,2
E70	H		R	469,1
E71	H		R	427,1
E72	H		R	389,2
E73	H		R	400,1
E74	H		R	429,2

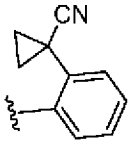
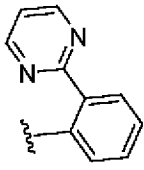
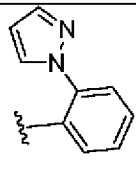
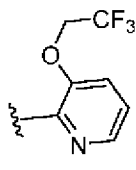
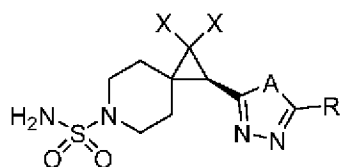
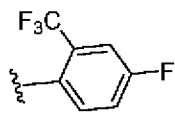
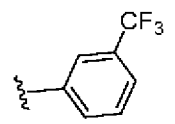
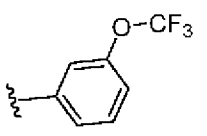
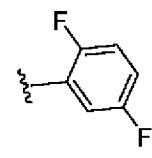
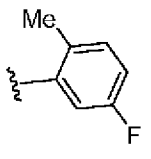
E75	H		R	400,1
E76	H		R	413,1
E77	H		R	401,2
E78	H		R	434,2

ТАБЛИЦА EX-F



Пример	X	A	R	MS [M+H]
F1	H	O		421,1
F2	H	O		403,1
F3	H	O		419,1
F4	H	S		387,1
F5	H	O		367,1

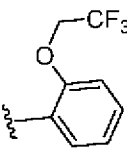
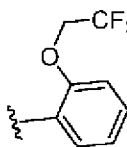
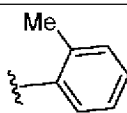
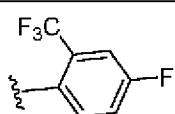
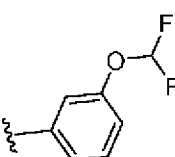
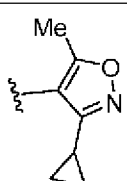
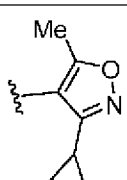
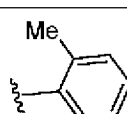
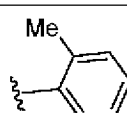
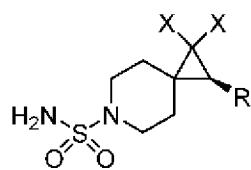
F6	H	O		433,2
F7	H	S		449,1
F8	H	S		365,2
F9	H	S		437,2
F10	H	S		417,2
F11	H	O		380,2
F12	H	S		396,2
F13	F	O		385,1
F14	F	S		401,1

ТАБЛИЦА EX-G



Пример	X	R	MS [M+H]
--------	---	---	----------

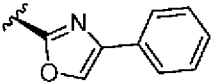
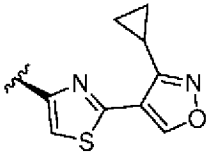
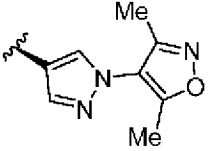
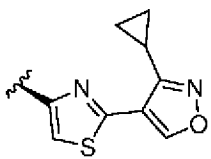
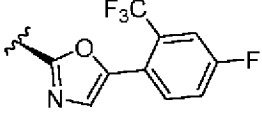
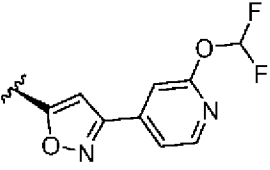
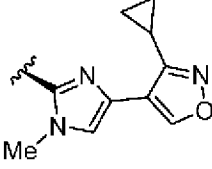
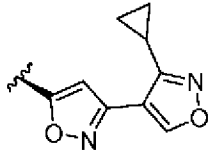
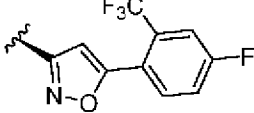
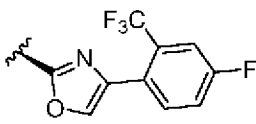
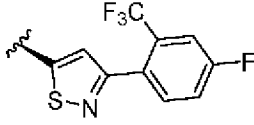
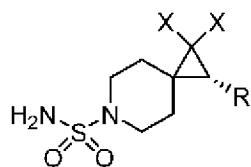
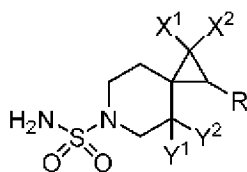
G1	H		334,2
G2	H		381,0
G3	H		352
G4	F		417,2
G5	F		456,1
G6	F		436,9
G7	F		414,0
G8	F		401,0
G9	F		456,0
G10	F		456,1
G11	F		472,0

ТАБЛИЦА ЕХ-Н

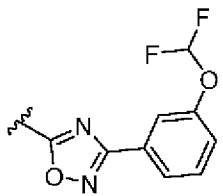
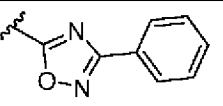
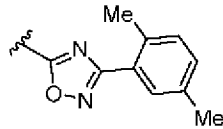
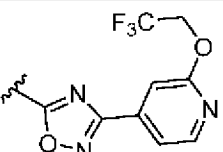
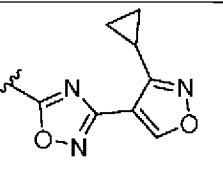
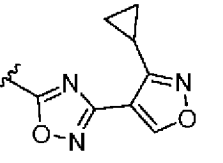
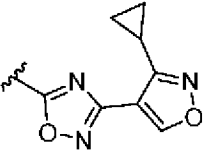
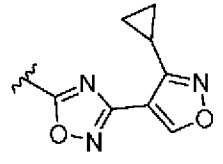
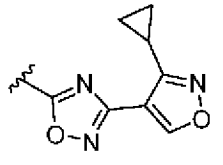
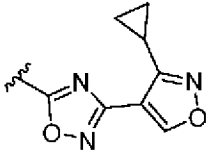


Пример	X	R	MS [M+H]
H1	H		399,1
H2	F		457,1
H3	F		377,2
H4	F		389,2
H5	F		385,1
H6	F		401,1

ТАБЛИЦА ЕХ-І



Пример	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	Примечание о стереохимии	MS [M+H]
II	H	H	F	H		Один изомер	419,2

I2	H	H	F	H		Один изомер	419,2
I3	H	H	F	F		Один изомер	371,2
I4	H	H	F	F		Один изомер	399,3
I5	H	H	Me	H		Один изомер	448,3
I6	H	H	F	H		Один изомер	384,2
I7	H	H	F	H		Один изомер	384,1
I8	H	H	F	H		Один изомер	384,1
I9	H	H	F	H		Один изомер	384,2
II0	H	H	F	H		Один изомер	384,2
II1	F	F	F	H		Смесь изомеров	420,2

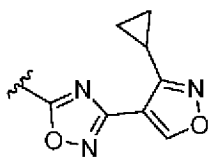
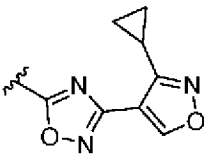
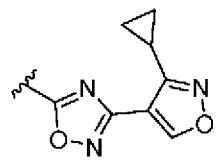
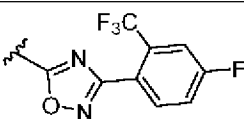
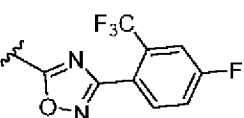
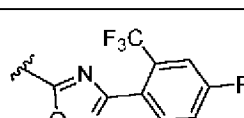
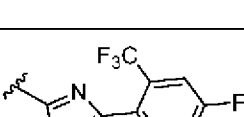
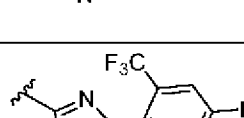
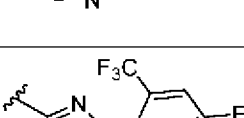
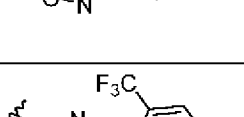
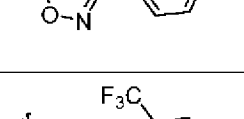
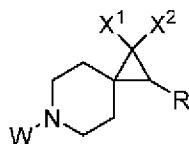
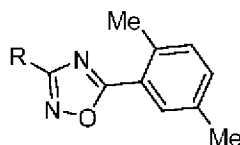
I12	F	F	F	H		Смесь изомеров	420,2
I13	F	F	F	H		Один изомер	420,2
I14	F	F	F	H		Один изомер	420,1
I15	F	F	F	H		Смесь изомеров	475,3
I16	F	F	F	H		Смесь изомеров	475,2
I17	F	F	F	H		Смесь изомеров	475,2
I18	F	F	F	H		Смесь изомеров	475,2
I19	F	H	H	H		Рацемический	473,0
I20	Me	H	H	H		Смесь изомеров	439,0
I21	Me	Me	H	H		Один изомер	435,0
I22	F	F	H	H		Рацемический	449,2

ТАБЛИЦА EX-J



Пример	X ¹	X ²	W	R	Примечание о стереохимии	MS [M+H]
J1	H	H			Рацемический	398,1
J2	F	F			Рацемический	394,0

ТАБЛИЦА ЕХ-К



Пример	R	Примечание о стереохимии	MS [M+H]
K1		Один изомер	425,2
K2		Смесь изомеров	413,0

Применимость соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в качестве позитивного аллостерического модулятора активности никотинового ацетилхолинового рецептора $\alpha 7$ можно продемонстрировать по методологии, известной в данной области техники. Прямую активацию $\alpha 7$ (агонизм) и увеличение вызванных ацетилхолином токов $\alpha 7$ изучали следующим образом:

АВТОМАТИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА ЛОКАЛЬНОЙ ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ (АНАЛИЗ А)

Автоматическую методику локальной фиксации потенциала проводили с использованием IonFlux HT (Fluxion Biosciences Inc., San Francisco, CA) с применением цельных клеток с популяционной кламп-конфигурацией. Для исследуемых соединений определяли способность модулировать функцию никотинового ацетилхолинового рецептора $\alpha 7$ в присутствии и при отсутствии пригодного агониста $\alpha 7$ ацетилхолина.

Линию клеток НЕК, стабильно экспрессирующих RIC-3 человека и $\alpha 7$ человека (PrecisION hnAChR $\alpha 7$ /RIC-3, Eurofins Pharma, St. Charles, MO) выращивали в трехслойных матрацах для выращивания тканей площадью 175 см² до слияния не более 90% в среде для выращивания DMEM/F-12 с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки, 1% незаменимых аминокислот, 0,625 мкг/мл пуромицина и 400 мкг/мл генетицина. Непосредственно перед анализом клетки отделяли путем отсасывания сред для выращивания, ополаскивали забуференным фосфатом физиологическим раствором Дульбекко и затем в колбу добавляли 10 мл аккутазы (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) и затем инкубировали при 37°C в течение 5 мин. Затем отделенные клетки восстанавливали путем добавления 40 мл бессывороточных сред CHO с добавлением 25 mM HEPES и осторожно встряхивали в конической пробирке объемом 50 мл в течение 20 мин и затем проводили анализ по методике локальной фиксации потенциала. После восстановления клетки пеллетировали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 1 мин на компактной настольной центрифуге; восстанавливающие среды отсасывали и клетки повторно суспендировали в растворе для наружных измерений (150 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 12 mM декстроза) до плотности $5,0 \times 10^6$ клеток/мл. Суспензию клеток вводили в ячейки для ввода клеток популяционного кламп планшета IonFlux HT, которую предварительно промывали и примировали деионизированной H₂O. Исследуемые соединения серийно разводили в ДМСО и затем повторно суспендировали до конечной исследуемой концентрации в растворе для наружных измерений с добавлением к нему или без добавления 40 мкМ ацетилхолина; затем исследуемые соединения переносили в популяционный кламп планшет IonFlux HT. Раствор для внутренних измерений (110 mM TrisPO₄, 28 mM TrisBase, 0,1 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 11 mM EGTA, 4 mM MgATP) вводили в ячейки для ввода раствора для внутренних измерений кламп планшета IonFlux HT, в который предварительно помещали клетки и исследуемые соединения, и планшет вставляли в прибор IonFlux HT. В IonFlux HT проводили методику захвата клеток, разделения клеток и установления конфигурации исследования цельных клеток; для клеток проводили фиксацию потенциала при удерживающем потенциале, равном -60 мВ в течение эксперимента, все эксперименты проводили при комнатной температуре и давление введения в IonFlux HT равнялось 8 фунт-сила/дюйм² для вводимого раствора. После установления конфигурации цельных клеток в регистрирующие камеры вводили раствор для наружных измерений в течение 120 с и затем 40 мкМ ацетилхолин вводили в течение 1 с и сразу смывали раствором для наружных измерений в течение 60 с. Вызванный 40 мкМ ацетилхолина ток $\alpha 7$ выступал в качестве ответного тока, на который реагировали последующее исследуемое соединение в присутствии, или при отсутствии 40 мкМ ацетилхолина, и проводили количественную оценку. Затем для исследуемых соединений при разных концентрациях исследовали способность индуцировать или модулировать ответные токи $\alpha 7$; исследовали три увеличивающиеся концентрации исследуемого соединения. Для оценки агонистической активности исследуемого

соединения исследуемое соединение, разведенное раствором для наружных измерений, изучали, начиная с наименьшей концентрации исследуемого соединения, в течение 58 с; первые 20 с из 58 с периода введения соединения совпадали периодом сбора данных длительностью 20 с и данные собирали со скоростью 5000 образцов/с. Для определения позитивной аллостерической модулирующей активности исследуемого соединения сразу после введения исследуемого соединения в течение 58, при такой же концентрации исследуемого соединения, разведенного раствором для наружных измерений, содержащим 40 мкМ ацетилхолина, вводили в течение 1 с; таким образом исследуемое соединение и природный агонист ацетилхолинового рецептора вводили совместно и наблюдали усиливающий активацию эффект исследуемых соединений. Введение в течение 1 с исследуемого соединения, разведенного раствором для наружных измерений, содержащим 40 мкМ ацетилхолина, совпадало с периодом сбора данных длительностью 20 с, и данные собирали со скоростью 5000 образцов/с, после чего в течение 42 с вводили только раствор для наружных измерений. После этих 42 с промывали только раствором для наружных измерений, вводили исследуемое соединение в следующей более высокой концентрации при отсутствии и затем в присутствии ацетилхолина, как описано ранее, и данные собирали, как описано ранее. Затем при трех увеличивающихся концентрациях исследуемого соединения оценивали агонистическую и позитивную аллостерическую модулирующую активность, эксперимент завершали и вычитали ток утечки с использованием программного обеспечения для анализа данных IonFlux HT. Амплитуды пикового тока площади под кривой (AUC) количественно определяли для каждой развертки тока с использованием собственного программного обеспечения и количественные эффекты исследуемого соединения определяли следующим образом.

Агонистическую активность исследуемого соединения рассчитывали следующим образом:

$$\text{Агонизм, \%} = (Y/X) \times 100$$

Усиливающую активность исследуемого соединения рассчитывали следующим образом:

$$\text{Усиление, \%} = [(Z/X) \times 100] - 100$$

X=Пиковая амплитуда тока (или AUC), обусловленная 40 мкМ ацетилхолина

Y=Пиковая амплитуда тока (или AUC), обусловленная исследуемым соединением, разведенного раствором для наружных измерений

Z=Пиковая амплитуда тока (или AUC), обусловленная исследуемым соединением, разведенного раствором для наружных измерений, содержащим 40 мкМ ацетилхолина.

Сами по себе исследуемые соединения, которые приводили к такой же амплитуде тока, как 40 мкМ ацетилхолин по отдельности, должны обладать рассчитанным агонизмом, %, равным 100%. Исследуемые соединения, введенные вместе с 40 мкМ ацетилхолина, которые приводят к амплитуде тока, равной 2× амплитуде тока, обусловленной 40 мкМ ацетилхолина по отдельности, должны обладать рассчитанным усилением, %, равным 100%, а исследуемые соединения, введенные вместе с 40 мкМ

ацетилхолина, которые приводят к амплитуде тока, как 40 мкМ ацетилхолина по отдельности должны характеризоваться, как не приводящие к усилению.

Данные по агонизму и усилению, полученные на основании пиковой амплитуда тока или площади под кривой (AUC), представлены графически и аппроксимированы 4-параметрической логистической зависимостью на основе алгоритма Левенберга-Марквардта, где $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$, где:

A=минимум

B=максимум

C=EC₅₀

D=наклон

x=концентрация исследуемого соединения

y=агонизм, % или усиление, %

Данные по активности для выбранных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по данным автоматической методики функционального анализа локальной фиксации потенциала (анализ A) приведены ниже в таблице:

Пример	Активность α7 nAChR
1	A
2	A
3	C
4	B
5	C
6	B
7	C
8	B
9	A
10	B
11	A
12	B
13	A
14	A
15	B
16	B
17	C
18	C
19	B
20	A

21	C
22	A
23	C
24	A
25	B
26	B
27	C
28	B
29	B
30	A
31	B
32	C
33	B
34	A
35	B
36	C
37	C
A1	B
A2	B
A3	B
A4	C
A5	C
A6	B
A7	B
A8	C
B1	C
B2	C
B3	C
B4	C
B5	C
B6	C
B7	C
B8	C
B9	D

B10	C
B11	C
B12	C
B13	D
B14	C
C1	C
C2	C
C3	B
C4	C
C5	A
C6	B
C7	C
C8	C
C9	B
C10	A
C11	C
C12	B
C13	C
C14	B
C15	A
C16	A
C17	C
C18	C
D1	C
D2	A
D3	D
D4	B
D5	C
D6	B
D7	C
D8	C
D9	C
D10	A
D11	C

D12	C
D13	C
D14	C
D15	C
D16	B
D17	C
D18	B
D19	B
D20	B
D21	B
D22	B
D23	C
D24	B
D25	B
D26	A
D27	C
E1	B
E2	C
E3	C
E4	D
E5	C
E6	C
E7	C
E8	C
E9	C
E10	C
E11	C
E12	C
E13	C
E14	C
E15	C
E16	C
E17	C
E18	C

E19	B
E20	C
E21	B
E22	C
E23	C
E24	C
E25	C
E26	C
E27	C
E28	C
E29	C
E30	C
E31	C
E32	B
E33	B
E34	B
E35	B
E36	C
E37	A
E38	B
E39	B
E40	C
E41	A
E42	C
E43	B
E44	B
E45	C
E46	C
E47	B
E48	A
E49	B
E50	C
E51	C
E52	C

E53	C
E54	B
E55	A
E56	C
E57	C
E58	C
E59	B
E60	C
E61	C
E62	C
E63	C
E64	C
E65	B
E66	B
E67	C
E68	C
E69	A
E70	C
E71	B
E72	B
E73	C
E74	B
E75	D
E76	C
E77	C
E78	C
F1	C
F2	C
F3	C
F4	C
F5	B
F6	C
F7	B
F8	C

F9	C
F10	B
F11	B
F12	C
F13	B
F14	B
G1	C
G2	C
G3	C
G4	B
G5	A
G6	A
G7	C
G8	A
G9	A
G10	A
G11	B
H1	D
H2	C
H3	C
H4	C
H5	C
H6	C
I1	C
I2	C
I3	C
I4	C
I5	C
I6	C
I7	C
I8	D
I9	C
I10	C
I11	C

И12	В
И13	С
И14	В
И15	С
И16	С
И17	С
И18	В
И19	С
И20	С
И21	С
И22	С
Ж1	С
Ж2	С
К1	А
К2	В

*Активность определяется, как А ($EC_{50} \leq 0,1$ мкМ); В ($0,1 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 0,5$ мкМ); С ($0,5 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 5$ мкМ); D ($5 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 50$ мкМ)

Электрофизиологические значения EC_{50} для выбранных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по данным автоматической методики функционального анализа локальной фиксации потенциала (анализ А) приведены ниже в таблице:

Пример	$\alpha 7$ nAChR EC_{50} (нМ)
1	98
2	82
3	1300
4	350
5	1200
6	280
7	1100
8	230
9	75
10	220
11	58
12	220
13	73
14	49

15	330
16	450
17	550
18	800
19	240
20	98
21	670
22	99
23	1400
24	90
25	210
26	480
27	4000
28	120
29	170
30	2,4
31	130
32	910
33	390
34	4,5
35	150
36	890
37	1200
A1	490
A2	320
A3	190
A4	850
A5	760
A6	140
A7	170
A8	1200
B1	2300
B3	1300
B4	3200

B5	3000
B7	3300
B9	5400
B11	3500
B12	3400
B13	5100
B14	1100
C1	3600
C3	400
C4	1100
C5	11
C6	420
C7	1100
C8	1300
C9	310
C10	82
C11	2500
C12	170
C14	150
C16	37
C17	2700
C18	1600
D1	520
D2	59
D3	5300
D4	190
D5	960
D7	590
D8	1300
D9	820
D10	88
D11	510
D12	1200
D13	700

D15	1200
D16	160
D17	630
D18	160
D20	200
D21	240
D22	410
D23	1400
D24	240
D25	130
D26	13
E1	310
E2	1100
E3	1900
E4	7200
E6	930
E7	3400
E8	3900
E10	3400
E11	4300
E12	3700
E13	1300
E14	2000
E15	1500
E16	1300
E17	1400
E18	1100
E19	290
E20	2700
E21	400
E22	3000
E23	4500
E24	3600
E25	2200

E26	570
E27	1300
E29	1600
E30	780
E31	4300
E32	330
E33	470
E34	130
E35	250
E36	1100
E37	78
E38	270
E39	150
E40	840
E41	15
E42	1100
E43	500
E45	550
E46	510
E48	60
E49	270
E50	1400
E51	530
E52	1700
E53	1200
E54	500
E55	30
E56	2600
E58	3400
E59	220
E60	2300
E61	1500
E62	1500
E64	520

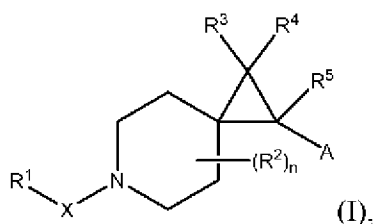
E65	420
E66	120
E67	2100
E68	680
E70	2300
E71	360
E72	110
E73	640
E75	6300
E76	3200
E77	850
E78	1200
F1	1500
F3	700
F4	1100
F5	420
F6	590
F7	480
F8	750
F9	750
F10	450
F11	410
F12	850
F13	400
F14	290
G1	4000
G2	910
G4	110
G5	91
G6	86
G7	1600
G8	16
G9	78
G10	28

G11	120
H2	2900
H3	4500
H4	1200
H6	3400
I1	750
I2	1000
I3	2300
I4	1500
I5	1200
I6	840
I7	1500
I9	3300
I10	3400
I11	820
I12	160
I13	600
I14	330
I15	1400
I16	2100
I18	320
I19	1100
I20	720
I21	1600
I22	860
J1	760
J2	1000
K1	87
K2	430

Следует понимать, что разные обсужденные выше и другие особенности и функции или их альтернативы при желании можно объединить с получением многих других систем или применений. Кроме того, специалистами в данной области техники могут быть внесены непредсказанные или неожиданные альтернативы, модификации, изменения или улучшения, которые также включены в прилагаемую формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

n равно 0, 1 или 2;

X означает S(O)₂ или C(O);

R¹ выбран из NR^aR^b и R^c;

R^a выбран из H, (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, указанные алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклil необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁸;

R^b означает H или (C₁-C₄)алкил;

R^c означает (C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен с помощью R⁹; или R^c означает гетероарил, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R¹⁰;

A означает 5-членное гетероарильное кольцо, которое замещено с помощью от 1 до 3 групп R, каждая независимо выбрана из OH, оксо, NR⁶R⁷, CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные группы R выбраны из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R¹¹;

R² независимо означает галоген, (C₁-C₄)алкил или O(C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

или два R², если оба означают (C₁-C₄)алкил и присоединены к одному атому углерода, необязательно могут вместе образовать циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо или два R², если оба означают (C₁-C₄)алкил и не присоединены к одному атому углерода, необязательно могут вместе образовать мостиковое кольцо, где указанное циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или мостиковое кольцо необязательно может быть замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или (C₁-C₄)алкила;

R³ означает H, галоген или (C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

R⁴ означает H, галоген или (C₁-C₄)алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

или, R³ и R⁴ необязательно могут вместе образовать циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо, где указанное кольцо

необязательно может быть замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или (C₁-C₄)алкила;

R⁵ означает H или (C₁-C₄)алкил;

R⁶ означает H или (C₁-C₄)алкил;

R⁷ означает H или (C₁-C₄)алкил;

R⁸ означает OH, (C₁-C₄)алкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

R⁹ означает арил, гетероарил или гетероцикл;

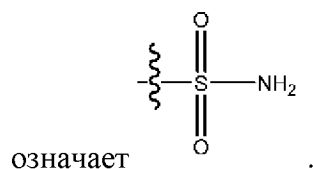
R¹⁰ означает метил или гидроксил;

R¹¹ означает галоген, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)алкил, O(C₁-C₆)алкил, S(C₁-C₄)алкил, C=O(C₁-C₄)алкил, NR¹²R¹³, (C=O)NR⁶R⁷, (C=O)OR⁶, (C₂-C₄)алкенил, (C₂-C₄)алкинил, (C₃-C₆)циклоалкил, O(C₃-C₆)циклоалкил, C=O(C₃-C₆)циклоалкил, арил, О-арил, гетероарил или гетероцикл, где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероцикл обязательно замещены одним или несколькими галогенами, (C₁-C₄)алкилами, (C₃-C₆)циклоалкилами, CF₃, OCF₃, OCH₃, CN, OH и оксо;

R¹² означает (C₁-C₄)алкил, гетероцикл, циклоалкил, гетероарил, арил или (C=O)R⁶, каждый обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила и OH; и

R¹³ означает (C₁-C₄)алкил, гетероцикл, циклоалкил, гетероарил, арил или (C=O)R⁶, каждый обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила и OH.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где -X-R¹



3. Соединение по любому из п.п.1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² независимо означает метил, этил или F.

4. Соединение по любому из п.п.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где А означает 5-членное гетероарильное кольцо, которое замещено с помощью 1 группы R, независимо выбранной из OH, оксо, NR⁶R⁷, CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероцикла, где указанная группа R, выбранная из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероцикла, дополнительно обязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R¹¹.

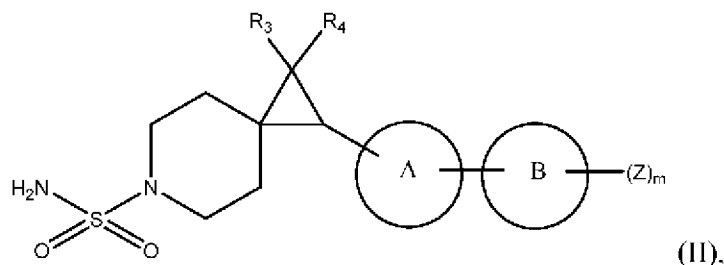
5. Соединение по любому из п.п.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R обозначает алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл, каждый обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R¹¹.

6. Соединение по любому из п.п.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R означает циклогексил, фенил, пирозолил, пиридинил или изоксазолил, каждый

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

7. Соединение по любому из п.п.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 и R^4 независимо выбраны из H, F и метила.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, описываемое формулой (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где;

m равно 0, 1, 2 или 3;

Z независимо выбран из F, Cl, Br, метила, метокси, этила, этокси, пропила, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$ и циклопропила;

кольцо A представляет собой оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиadiaзолил, изотиазолил, тиазолил, пиразолил или имидазолил;

кольцо B представляет собой циклогексил, фенил, пиразолил, пиридинил или изоксазолил;

R^3 означает H, F или (C_1-C_4) алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; и

R^4 означает H, F или (C_1-C_4) алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, описываемое формулой (II), или его фармацевтически приемлемая соль, где;

m равно 0, 1 или 2;

Z независимо выбран из F, Cl, Br, метила, метокси, этила, этокси, пропила, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$ и циклопропила;

кольцо A представляет собой оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил или тиазолил;

кольцо B представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил или изоксазолил; и

R^3 и R^4 оба означают H, или R^3 и R^4 оба означают F.

10. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из

(1R)-1-{5-[2-Метил-5-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

4,4-Дифтор-1-{3-[3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер C;

1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер E;

(1R)-1-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-метил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид, диастереоизомер D;

(1R)-1-{2-[3-(Трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[2-(Дифторметокси)-5-метилпиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{1-[3-(Трифторметокси)фенил]-1H-пиразол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-2-[5-(1-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(6,7-Дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(1,3,4-триметил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[4-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{2-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-4-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[5-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан, энантиомер А;

(1R)-1-[5-(1-Этил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(2-Циклопропил-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

(1R)-1-[5-(2-Метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{2-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,3-оксазол-4-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{1-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{3-[5-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(2,4-Дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-[(пиридин-2-илметил)сульфонил]-6-азаспиро[2.5]октан;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-(тиофен-3-илсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил)сульфонил]-6-азаспиро[2.5]октан;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил]-6-азаспиро[2.5]октан;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-[(2-фенилэтил)сульфонил]-6-азаспиро[2.5]октан;

4-({1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил}сульфонил)-2,1,3-бензоксадиазол;

6-({1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил}сульфонил)-1,3-бензотиазол;

4-({1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил}сульфонил)-5-гидрокси-3-метил-1,2,3-оксадиазол-3-ий трифторацетат;

N-трет-Бутил-1-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N-циклогексил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N-(пиридин-2-илметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N-(изотиазол-5-илметил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксамид;

N-Бензил-1-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

1-{3-[2-(Метиламино)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[2-(Пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-(3-Циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[3-(2-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{3-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{3-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(1-Циклопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[3-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{3-[5-Циклопропил-3-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[3-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{3-[3-Циклопропил-5-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{3-[5-Циклопропил-3-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дихлор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2-Цианофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-(Трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[5-Бром-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Хлор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

- (1R)-1-(5-Фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(Дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-Хлор-2-(дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-Фтор-6-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(4-Метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2,4-Дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(Трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2,4-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(Трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[5-Фтор-2-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[5-Хлор-2-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[4-(2-Гидроксипропан-2-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-{5-[2-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(2,4,5-Триметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (2R)-2-[5-(2-Циклопропилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(5-Фтор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;
- (1R)-1-[5-(1-Циклопропил-3-метил-1Н-индол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2-Метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Пропан-2-ил)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-Фтор-6-(трифторметил)бензил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-Фтор-5-(трифторметил)бензил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2,6-Диметилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Метилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(2-Хлорфенил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[5-Фтор-2-(трифторметил)бензил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(2,5-Дифторфенил)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(Спиро[2.5]окт-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Фтор-2-(трифторметил)бензил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(4-Фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-(5-{1-[3-(Трифторметил)фенил]циклопропил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Фенилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3,6-Диметилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[6-(Трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-Метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(Спиро[3.3]гепт-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(2,2,2-Трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-(Трифторметил)-1,3-оксазол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(4-Этил-1,3-оксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(2,2,2-Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(4,5-Диметилизоксазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(1-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(1H-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1,2,4-

оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-Метил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[2-(Циклопропилокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-трет-Бутил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(3-Циклопропил-1-этил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-трет-Бутил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(1-Циклопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-

дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(5,6-Дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(2-Циклопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[5-(3-Циклопропилпиридазин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропилпиридазин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[2-(пропан-2-илокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(4Н-пиразоло[1,5-с][1,3]тиазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[1-Циклопропил-5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{5-[3-Циклопропил-5-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-(Трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(Трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[5-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-Метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[1-(Пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[6-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(1-Циклопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3-ил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{5-[3-(трифторметил)изоксазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2,3-Дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-(5-{3-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2-Феноксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(5,6,7,8-Тетрагидронафталин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(1H-Пиррол-1-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(4'-Фторбифенил-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(1-Цианоциклопропил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(Пиримидин-2-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(1H-Пиразол-1-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-

азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2,5-Дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(5-Фтор-2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Трифторэтокси)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(2-Метилфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-{5-[3-(Диформетокси)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[5-(3-Циклопропил-5-метилизоксазол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-(4-Фенил-1,3-оксазол-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1R)-1-[1-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[2-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-{3-[2-(Диформетокси)пиридин-4-ил]изоксазол-5-ил}-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-[4-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-2-(3'-Циклопропил-3,4'-биизоксазол-5-ил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-{4-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(1S)-1-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-2-(3-Циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-1,1-Дифтор-2-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2S)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

(2R)-1,1-Дифтор-2-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[3-(Дифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

4,4-Дифтор-1-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

4-Метил-1-{3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-фтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-трифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-трифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-трифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-[3-(3-Циклопропилизоксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-трифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1,4-Трифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1,4-Трифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1,4-Трифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-Фтор-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

2-{3-[4-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-1,1-диметил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-{5-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]изотиазол-3-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1-[5-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-6-(метилсульфонил)-6-азаспиро[2.5]октан;

1,1-Дифтор-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

1,1-Дифтор-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

3'-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2',2'-дифтор-3-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-8,1'-циклопропан]-3-сульфонамид; и

2-[5-(2,5-Диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-дифтор-5-метил-6-азаспиро[2.5]октан-6-сульфонамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) фармацевтически приемлемый носитель и (ii) соединение по любому из п.п.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, дополнительно содержащая второе терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы; антагонистов рецептора NMDA; антипсихотических средств; ингибиторов МАО-В; и леводопы.

13. Соединение по любому из п.п.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

14. Применение соединения по любому из п.п.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для модулирования активности $\alpha 7$ nAChR или лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, у нуждающегося в нем пациента.

15. Соединение по любому из п.п.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения пациента с когнитивными нарушениями, связанными с

болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией.

16. Способ лечения пациента с когнитивными нарушениями, связанными с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, способ включает введение пациенту соединения по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для лечения пациента.

По доверенности