

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041386**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.18

(21) Номер заявки
202090312

(22) Дата подачи заявки
2018.08.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/27* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

(54) **СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/551,721**

(32) **2017.08.29**

(33) **US**

(43) **2020.08.05**

(86) **PCT/US2018/048372**

(87) **WO 2019/046318 2019.03.07**

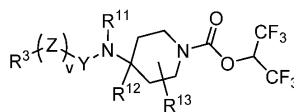
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

(56) **US-B2-9487495**
US-A1-20050234090
US-A1-20130165422

(72) Изобретатель:
**Грайс Шерил А., Вебер Оливия Д.,
Бузард Дэниэл Дж., Шагхафай
Майкл Б., Джоунс Тодд К. (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Глухарёва А.О.,
Угрюмов В.М. (RU)**

(57) В изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (II)



формула (II),

и фармацевтические композиции для ингибирования моноацилглицероллипазы (MAGL).

B1**041386****041386****B1**

Перекрестная ссылка

Заявка на настоящий патент испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/551721, поданной 29 августа 2017 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном ее объеме.

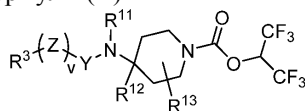
Уровень техники

Моноацилглицероллипаза (MAGL) представляет собой фермент, ответственный за гидролиз эндо-каннабиноидов, таких как 2-AG (2-арахидоноилглицерин), липид на основе арахидоната, в нервной системе.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены, например, соединения и композиции, которые являются модуляторами MAGL, и их применение в качестве медицинских средств, способы их получения и фармацевтические композиции, которые содержат раскрытые соединения в качестве по меньшей мере одного активного ингредиента. В настоящем изобретении также предусмотрено применение раскрытых соединений в качестве лекарственных препаратов и/или в изготовлении лекарственных препаратов для ингибирования активности MAGL у теплокровных животных, таких как люди.

В одном аспекте представлено формулы (II)



формула (II),

где Y представляет собой -C(O)-;

Z представляет собой C₃₋₆-циклоалкил;

R³ представляет собой незамещенное 9-членное бициклическое гетероарильное кольцо, которое содержит от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R¹¹ представляет собой H, C₁₋₆-алкил или -C₁₋₆-алкил-O-C₁₋₆-алкил;

R¹² представляет собой C₁₋₆-алкил;

R¹³ представляет собой H или C₁₋₆-алкил; и

v равняется 0;

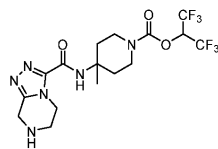
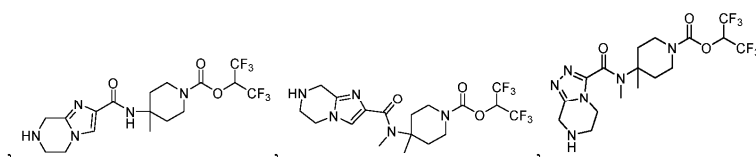
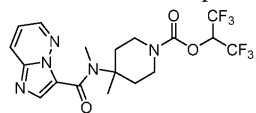
или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте R¹³ представляет собой H.

В другом аспекте R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил.

В другом аспекте R¹² представляет собой -CH₃.

В другом аспекте соединение выбрано из



или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция для ингибирования моноацилглицероллипазы (MAGL), содержащая соединение по любому из пп.1-5 или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к модуляторам или ингибиторам MAGL. Например, в данном документе предусмотрены соединения, способные ингибировать MAGL.

При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает определяемые объекты в форме множественного числа, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает множество таких средств, и ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или несколько клеток (или множество клеток) и их эквиваленты. Если в данном документе используются диапазоны для описания физических свойств, таких как молеку-

лярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, подразумевается, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты их осуществления. Термин "приблизительно", если он относится к числу или к числовому диапазону, означает, что число или числовой диапазон, к которым он относится, являются приближением в пределах колебания показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон варьируются в пределах от 1 до 15% от указанного числа или числового диапазона. Подразумевается, что термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать", или "содержит", или "имеющий", или "включающий") не исключает элемента, который в некоторых других вариантах осуществления, например, в варианте осуществления любых композиции в соответствии с настоящим изобретением, состава, способа или процесса или т.п., описанных в данном документе, может "состоять из" или "по сути состоять из" описанных признаков.

Определения.

При использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано противоположное, следующие выражения имеют значение, указанное ниже.

При использовании в данном документе C_1-C_x включает C_1-C_2 , $C_1-C_3...C_1-C_x$. C_1-C_x означает количество атомов углерода, которые образуют фрагмент, который оно обозначает (без учета необязательных заместителей).

"Амино" означает радикал $-NH_2$.

"Циано" означает радикал $-CN$.

"Нитро" означает радикал $-NO_2$.

"Окса" означает радикал $-O-$.

"Оксо" означает радикал $=O$.

"Тиоксо" означает радикал $=S$.

"Имино" означает радикал $=N-H$.

"Оксимо" означает радикал $=N-OH$.

"Алкил" или "алкилен" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, имеющий от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C_1-C_{15} -алкил). В определенных вариантах осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C_1-C_{13} -алкил). В определенных вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1-C_8 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до шести атомов углерода (например, C_1-C_6 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1-C_5 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1-C_4 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1-C_3 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1-C_2 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит один атом углерода (например, C_1 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C_5-C_{15} -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5-C_8 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2-C_5 -алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3-C_5 -алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила) и 1-пентила (н-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O$ -алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, определенную выше.

"Алкенил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющую от двух до двенадцати атомов углерода. В определенных вариантах осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до шести атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Если в описании конкретно не указано иное, то алкенильная группа необя-

зательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкинил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, имеющую от двух до двенадцати атомов углерода. В определенных вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например этинил, пропирил, бутирил, пентил, гексил и т.п. Если в описании конкретно не указано иное, то алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Арил" означает радикал, полученный из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода с атома углерода кольца. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит исключительно водород и углерод в количестве от шести до восемнадцати атомов углерода, при этом по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую делокализованную π -электронную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает без ограничения группы, такие как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, то термин "арил" или префикс "ар-" (такой как в "аралкил") подразумевает включение арильных радикалов, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Арилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O$ -арил, где арил определен выше.

"Аралкил" означает радикал формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше, например метилен, этилен и т.п. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой алкиленовую цепь, является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

"Аралкилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O$ -аралкил, где аралкил определен выше.

"Аралкенил" означает радикал формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, определенную выше. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой алкениленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

"Аралкинил" означает радикал формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, определенную выше. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой алкиниленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

"Циклоалкил" означает устойчивый неароматический моноциклический или полициклический углеводородный радикал, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, который включает

конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В определенных вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Циклоалкил является насыщенным (т.е. содержащим исключительно одинарные связи C-C) или частично ненасыщенным (т.е. содержащим одну или несколько двойных связей). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В определенных вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (например, C₃-C₈-циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (например, C₃-C₇-циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (например, C₃-C₆-циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅-циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (например, C₃-C₄-циклоалкил). Частично ненасыщенный циклоалкил также называют "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептан), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т.п. Если в описании конкретно не указано иное, то термин "циклоалкил" подразумевает включение циклоалкильных радикалов, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t равняется 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равняется 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равняется 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Галогено" или "галоген" означает заместители, представляющие собой бром, хлор, фтор или йод.

"Галогеналкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

"Галогеналкоксо" означает алкоксо-радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

"Фторалкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой фтор, определенными выше, например трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т.п. Часть фторалкильного радикала, которая представляет собой алкил, является необязательно замещенной, как определено выше для алкильной группы.

"Гетероалкил" означает алкильный радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, не содержащий ненасыщенных связей, имеющий от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₅-алкил), состоящий из атомов углерода и водорода и одного или двух гетероатомов, выбранных из O, N и S, где атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, и атом азота может быть кватернизированным. Гетероатом(-ы) может(могут) быть расположен(-ы) в любом положении гетероалкильной группы, в том числе между остальной частью гетероалкильной группы и фрагментом, к которому она присоединена. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероалкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t равняется 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t равняется 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t равняется 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Гетероциклоалкил" означает устойчивый 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклоалкильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая включает конденсированные, спиро- или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале являются необязательно окисленными. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизированными. Гетероциклоалкильный радикал является частично или полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы посредством лю-

бого атома кольца(колец). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил и 1,1-диоксотииоморфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, то термин "гетероциклоалкил" подразумевает включение гетероциклоалкильных радикалов, определенных выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Гетероарил" означает радикал, полученный из 5-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от одного до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. При использовании в данном документе гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую делокализованную π -электронную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале является(являются) необязательно окисленным(и). Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизированными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Если в описании конкретно не указано иное, то термин "гетероарил" подразумевает включение гетероарильных радикалов, определенных выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"N-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, который содержит по меньшей мере один атом азота, и в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. N-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"C-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом углерода в гетероарильном радикале. C-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"Гетероарилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O$ -гетероарил, где гетероарил определен выше.

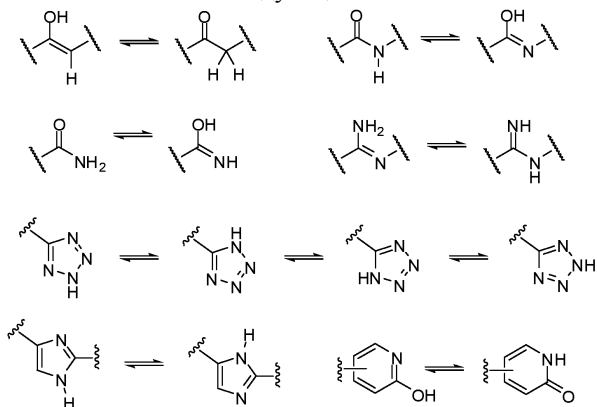
"Гетероарилалкил" означает радикал формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, то гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкильного радикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

"Гетероарилалкокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, то гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкоксирадикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкоксирадикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероариль-

ной группы.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или несколько центров асимметрии и, таким образом, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или как (S)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в данном документе, рассматриваются в контексте настоящего изобретения. Если соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи, и если не указано иное, подразумевается, что настоящее изобретение включает как E-, так и Z-геометрические изомеры (например, цис- или транс-) Подобным образом также подразумевается, что включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. Термин "геометрический изомер" означает E- или Z-геометрические изомеры (например, цис- или транс-) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" означает структурные изомеры относительно центрального кольца, такие как орто-, мета- и пара-изомеры относительно бензольного кольца.

"Таутомер" означает молекулу, где возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, находятся в виде таутомеров. В условиях, когда таутомеризация является возможной, будет присутствовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают следующие.



"Необязательный" или "необязательно" подразумевает, что далее описанное событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что описание включает и случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" подразумевает, что арильный радикал является замещенным или не является замещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, описанных в данном документе, охватывает все без исключения формы подходящих с точки зрения фармации солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в данном документе, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения, и которые образованы с использованием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п. Также включены соли, образованные с использованием органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и они включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Таким образом, иллюстративные соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитро-

бензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений получают путем приведения форм свободного основания в контакт с достаточным количеством требуемой кислоты для получения соли.

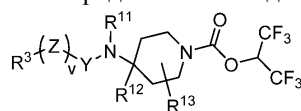
"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения. Такие соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуют с использованием металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтиламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, гидабамина, холина, бетаина, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, N-этилпиперидина, полиаминных смол и т.п. См. Berge et al., выше.

При использовании в данном документе термина "лечение", или "осуществление лечения", или "смягчение", или "облегчение" используют взаимозаменяемо в данном документе. Такие термины означают подход к получению благоприятных или желаемых результатов, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под "терапевтической пользой" подразумевается устранение или уменьшение интенсивности лежащего в основе расстройства, лечение которого осуществляют. Также терапевтическая польза достигается при устранении или уменьшении интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе расстройством, так, что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще поражен лежащим в основе расстройством. В случае профилактической пользы композиции вводят пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или пациенту, проявляющему один или несколько физиологических симптомов заболевания, несмотря на то, что диагноз данного заболевания не был поставлен.

Соединения.

Соединения формулы (II), описанные в данном документе, являются модуляторами MAGL. В некоторых вариантах осуществления соединения являются ингибиторами MAGL. Соединения формулы (II), описанные в данном документе, и композиции, содержащие такие соединения, являются пригодными для устранения боли.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II),



формула (II),

где Y представляет собой -C(O)-;

Z представляет собой C₃₋₆циклоалкил;

R³ представляет собой незамещенное 9-членное бициклическое гетероарильное кольцо, которое содержит от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R¹¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил;

R¹² представляет собой C₁₋₆алкил;

R¹³ представляет собой H или C₁₋₆алкил; и

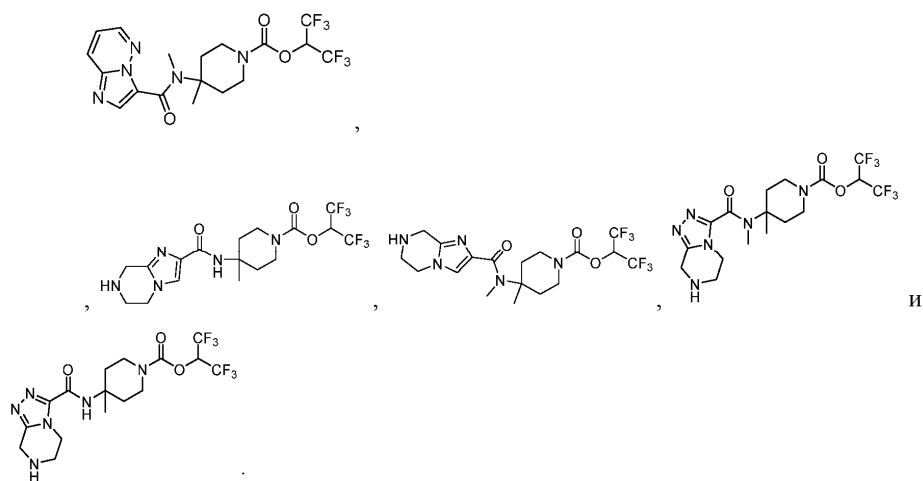
v равняется 0;

или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления R¹³ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил.

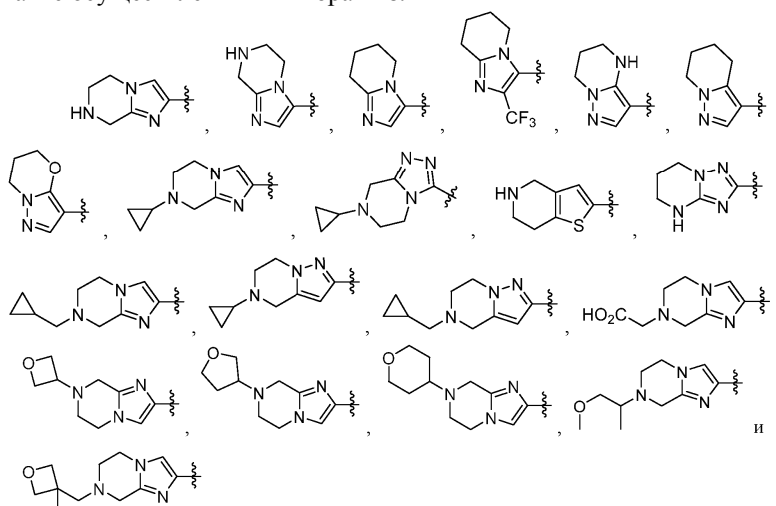
В некоторых вариантах осуществления R¹² представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из



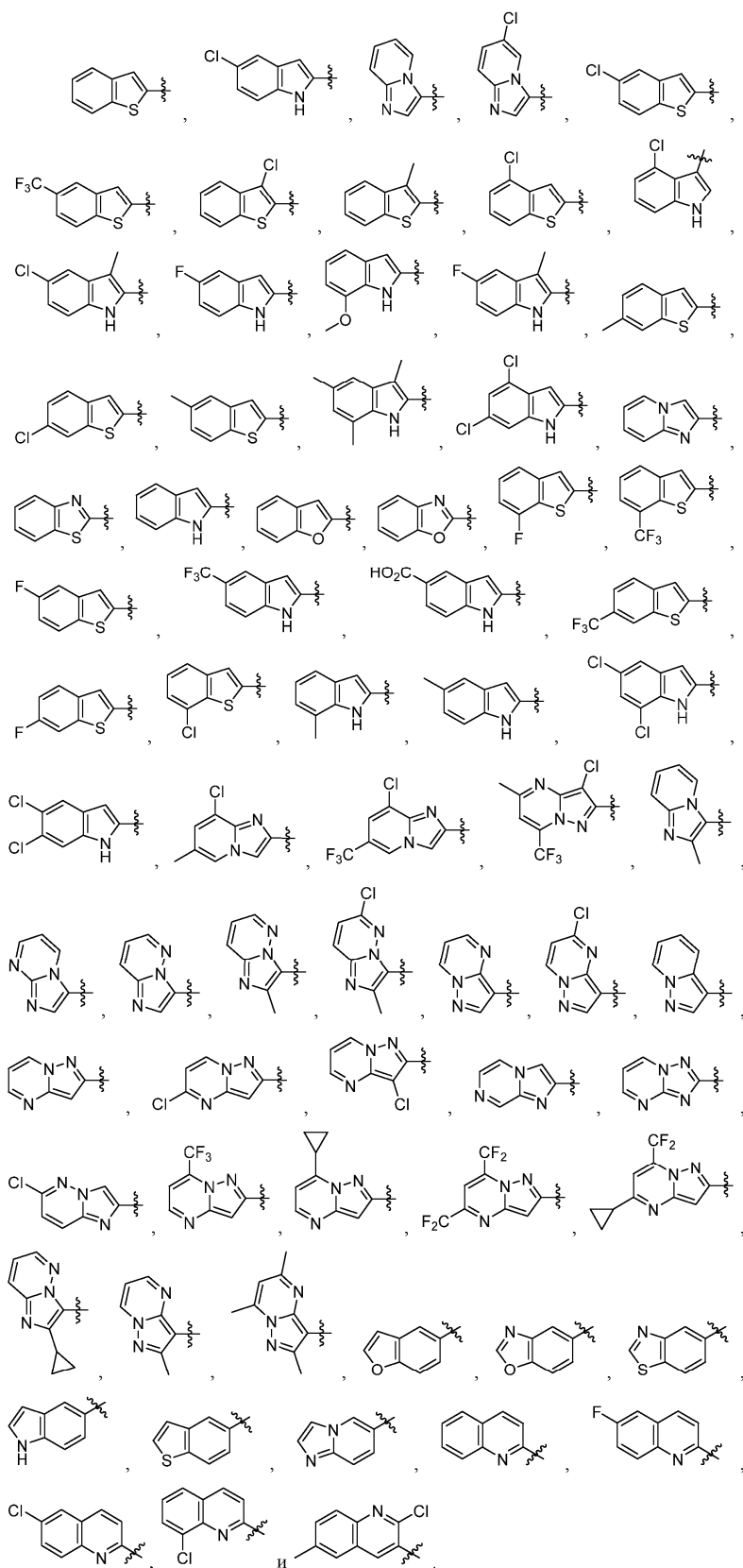
или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция для ингибирования моноацилглицероллипазы (MAGL), содержащая соединение по любому из пп.1-5 или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

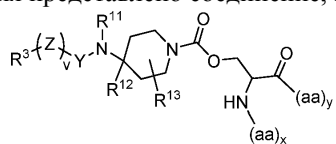
В другом варианте осуществления R^3 выбран из:



В другом варианте осуществления R^3 выбран из:

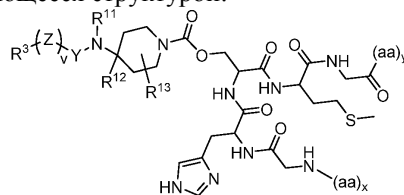


В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:



где R³, R¹¹, R¹², R¹³, Y, Z и v определены в формуле (II), описанной в данном документе, а x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления пред-

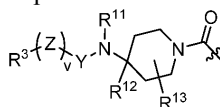
ставлено соединение, характеризующееся структурой:



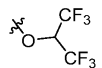
где R^3 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , Y , Z и v определены в формуле (II), описанной в данном документе, а x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В данном документе описаны ингибиторы моноацилглицероллипазы (MAGL), характеризующиеся структурой формулы (II). В одном варианте осуществления ингибиторы MAGL являются ковалентными ингибиторами MAGL, т.е. соединения формулы (II) вступают в реакцию с остатком серина в MAGL с образованием модифицированного остатка серина, содержащего остающуюся группу в формуле (II); в таком варианте осуществления уходящую группу в формуле (II) удаляют из соединения формулы (II). В дополнительном варианте осуществления ковалентные ингибиторы MAGL вступают в необратимую реакцию с остатком серина в MAGL с образованием модифицированного остатка серина.

Часть в соединениях формулы (II), которая является уходящей группой, представляет собой



Часть в соединениях формулы (II), которая является уходящей группой, представляет собой



Получение соединений.

Соединения, применяемые в реакциях, описанных в данном документе, получают в соответствии с методиками органического синтеза, используя коммерчески доступные химические вещества и/или соединения, описанные в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получают из стандартных коммерческих источников, в том числе от Acros Organics (Гел, Бельгия), Aldrich Chemical (Милуоки, штат Висконсин, в том числе Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Милтон Парк, Великобритания), Ark Pharm, Inc. (Либертивилл, штат Иллинойс), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, штат Пенсильвания), Combi-blocks (Сан-Диего, штат Калифорния), Crescent Chemical Co. (Хопог, штат Нью-Йорк), eMolecules (Сан-Диего, штат Калифорния), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, штат Пенсильвания), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, штат Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, штат Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, штат Нью-Гэмпшир), Matrix Scientific, (Колумбия, штат Южная Каролина), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, штат Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотербери, штат Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, штат Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, штат Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Ryan Scientific, Inc. (Маунт Плезант, штат Южная Каролина), Spectrum Chemicals (Гардина, штат Калифорния), Sundia Meditech, (Шанхай, Китай), TCI America (Портленд, штат Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, штат Мэриленд) и WuXi (Шанхай, Китай).

Подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stow-

ell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретные и аналогичные реагенты также можно идентифицировать с помощью индексов известных химических веществ, присваиваемых Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны во многих общественных и университетских библиотеках, а также посредством баз данных, доступных онлайн (Американское химическое общество, Вашингтон, округ Колумбия). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают под заказ на предприятиях химического синтеза, при этом многие из стандартных химических предприятий (например, перечисленных выше) предоставляют услуги синтеза под заказ. В качестве ссылки на получение и выбор фармацевтических солей соединений, описанных в данном документе, можно привести P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Дополнительные формы соединений, раскрытых в данном документе.

Изомеры.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат одну или несколько двойных связей. Соединения, представленные в данном документе, включают все цис-, транс-, син-, анти-, "entgegen-" (E-), и "zusammen-" (Z-) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения находятся в виде таутомеров. Соединения, описанные в данном документе, включают все возможные таутомеры, соответствующие формулам, описанным в данном документе. В некоторых ситуациях соединения, описанные в данном документе, содержат один или несколько хиральных центров, и каждый центр находится в R-конфигурации или в S-конфигурации. Соединения, описанные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предусмотренных в данном документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные на одной стадии получения, при смешивании или при взаимном превращении, являются применимыми в применениях, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде оптически чистых энантиомеров в результате хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем проведения реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереомерных соединений, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, значения температуры плавления, температуры кипения, растворимости, реакционная способность и т. д.), и их разделяют с использованием таких различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или предпочтительно с помощью методик отделения/разделения, основанных на отличиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем извлекают, вместе с разделяющим средством, с помощью любого практического способа, который не приводит к рацемизации.

Меченые соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, включают меченные изотопами соединения, которые являются идентичными указанным в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые включают в соединения, описанные в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются пригодными для анализа распределения в ткани лекарственного средства и/или субстрата. Изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е.

¹⁴C, являются особенно предпочтительными вследствие легкости их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ²H, обеспечивает некоторые терапевтические преимущества, вследствие более высокой метаболической стабильности, например, увеличения периода полувыведения *in vivo* или уменьшения необходимой дозы. В некоторых вариантах осуществления меченные изотопами соединения, их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, сольват, гидрат или производное получают с помощью любого подходящего способа.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, метят с помощью других способов, в том числе без ограничения с применением хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат кислотные или основные группы и, следовательно, вступают в реакцию с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие соли получают *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или путем отдельного проведения реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящими кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

Сольваты.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде сольватов. В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов. Кроме того, в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя, и в некоторых вариантах осуществления образуются в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты получают, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают или образуют в ходе процессов, описанных в данном документе. Исключительно в качестве примера, гидраты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают путем перекристаллизации из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, включающих без ограничения диоксан, тетрагидрофуран или MeOH. Кроме того, соединения, предусмотренные в данном документе, находятся в несольватированной, а также в сольватированной формах. Как правило, для целей соединений и способов, предусмотренных в данном документе, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Пролекарства.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в форме пролекарства. Также в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролекарств. Кроме того, в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролекарств в виде фармацевтических композиций.

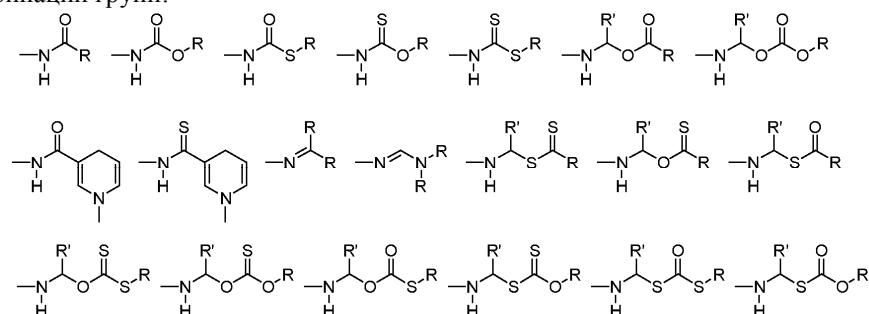
В некоторых вариантах осуществления пролекарства включают соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связана посредством амидной или сложноэфирной связи со свободной амино-, гидроксигруппой или группой в виде остатка карбоновой кислоты в соединениях, описанных в данном документе. Аминокислотные остатки включают без ограничения 20 встречающихся в природе аминокислот, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, десмозин, изодесмозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин-сульфон. В других вариантах осуществления пролекарства включают соединения, в которых остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид из двух или более (например, двух, трех или четырех) остатков нуклеиновой кислоты ковалентно связан с соединением, описанным в данном документе.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанных в данном документе, также включают без ограничения сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-замещенные основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислот, сложные эфиры фосфорной кислоты, соли металлов и сложные эфиры сульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие свободные амино-, амидо-, гидроксид- или карбоксильные группы, превращают в пролекарства.

Например, свободные карбоксильные группы являются дериватизованными в виде амидов или сложных алкиловых эфиров. В некоторых случаях все такие фрагменты пролекарств включают группы, включающие без ограничения функциональные группы простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

Пролекарства, содержащие гидроксигруппу, включают сложные эфиры, такие как без ограничения ацилоксиалкиловые (например, ацилоксиметилловые, ацилоксиэтиловые) сложные эфиры, алкоксикарбонилалкиловые сложные эфиры, алкиловые сложные эфиры, ариловые сложные эфиры, сложные эфиры фосфорной кислоты, сложные эфиры сульфоновой кислоты, сложные эфиры серной кислоты, дисульфидсодержащие сложные эфиры, простые эфиры, амиды, карбаматы, гемисукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилалкоксикарбонилы, указанные в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115.

Пролекарства, которые являются производными амина, включают без ограничения следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

В некоторых случаях участки в любых частях ароматического кольца подвержены различным метаболическим реакциям, следовательно, введение соответствующих заместителей при ароматических кольцевых структурах уменьшает, сводит к минимуму или исключает данный метаболический путь.

Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), описанное в данном документе, вводят в виде химически чистого вещества. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), описанное в данном документе, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным в зависимости от выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Соответственно, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (II), описанное в данном документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное(ые) вещество(а)) является(являются) приемлемым(и) или подходящим(и), если носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т.е. субъекта) композиции.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), описанное в данном документе, является практически чистым, т.е. оно содержит менее приблизительно 5%, или менее приблизительно 1%, или менее приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как контаминирующие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

Такие составы включают подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), вагинального, офтальмологического или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в любом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подлежащего лечению, и от природы конкретного применяемого соединения. Например, раскрытые композиции составляют в виде стандартной дозы и/или составляют для перорального или подкожного введения.

Иллюстративные фармацевтические композиции применяют в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или несколько раскрытых соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носите-

лем или вспомогательным веществом, подходящим для внешних, энтеральных или парентеральных вариантов применения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент составляют, например, со стандартными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, pellets, капсул, суппозитория, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное соединение по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения желаемого эффекта в отношении процесса или состояния заболевания.

В некоторых вариантах осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например с традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, например с водой, с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей однородную смесь на основе раскрытого соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании таких предварительно составленных композиций как гомогенные, это означает, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что композиция легко разделяется на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) композицию по настоящему изобретению смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как кросповидон, кроскармеллоза натрия, натрия крахмалгликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители поглощения, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, докзат натрия, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красящие средства. В случае капсул, таблеток и пилюль, в некоторых вариантах осуществления композиции содержат буферные средства. В некоторых вариантах осуществления твердые композиции подобного типа также используют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

В некоторых вариантах осуществления таблетку получают путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления прессованные таблетки получают с применением связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой натрия карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. В некоторых вариантах осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящем устройстве смеси композиции по настоящему изобретению, увлажненной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, имеют линию разлома или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

Композиции для ингаляции или инсuffляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или в их смесях и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к композиции по настоящему изобретению, в некоторых вариантах осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (необязательно хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышевой части семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления суспензии, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, содержат суспендирующие средства, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита или сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который получают путем смешивания композиции по настоящему изобретению

бретению с одним или несколькими подходящими, не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, предусматривающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиторий или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в полости тела и высвобождать активное средство.

Лекарственные формы для трансдермального введения композиции по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

В некоторых вариантах осуществления мази, пасты, кремы и гели содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как жиры животного и растительного происхождения, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси таких веществ. В некоторых вариантах осуществления спреи дополнительно содержат традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют в форме глазных капель для офтальмологического введения.

Композиции и соединения, раскрытые в данном документе, альтернативно вводят в виде аэрозоля. Это обеспечивают путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В некоторых вариантах осуществления применяют неводную суспензию (например, с фторуглеродным пропеллентом). В некоторых вариантах осуществления применяют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму воздействие усилия сдвига на средство, которое приводит к разложению соединений, содержащихся в композициях по настоящему изобретению. Обычно водный аэрозоль получают путем составления водного раствора или суспензии композиции по настоящему изобретению вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований для конкретной композиции по настоящему изобретению, но, как правило, включают неионогенные поверхностно-активные вещества (виды Tween, виды Pluronic или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновая кислота, лецитин и аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, предусматривают композицию по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые ресуспендируют в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые в некоторых вариантах осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные компоненты, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого пациента, или суспендирующие средства, или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используются в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую текучесть поддерживают, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Также рассматриваются фармацевтические составы для энтерального применения, содержащие раскрытое соединение, энтеросолюбильный материал и соответствующие им фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Энтеросолюбильные материалы означают полимеры, которые являются по сути нерастворимыми в кислотной среде желудка, и которые являются преимущественно растворимыми в кишечном соке при конкретных значениях pH. Тонкая кишка является частью желудочно-кишечного тракта (кишечника) от желудка до толстой кишки и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и повздошную кишку. Значение pH в двенадцатиперстной кишке составляет приблизительно 5,5, значение pH в тощей кишке составляет приблизительно 6,5, и значение pH в дистальной подвздошной кишке составляет приблизительно 7,5. Соответственно, энтеросолюбильные материалы являются нерастворимыми, например, при pH до приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, при-

близительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные энтеросолюбильные материалы включают ацетат фталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), фталат поливинилацетата (PVAP), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), ацетат тримеллитат целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, ацетат гексагидрофталат целлюлозы, пропионат фталат целлюлозы, ацетат малеат целлюлозы, ацетат бутират целлюлозы, ацетат пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового простого эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), сополимер этилметилакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламмония этилакрилат, природные смолы, такие как зеин, шеллак и камедь, канифоль, и некоторые коммерчески доступные энтеросолюбильные дисперсные системы (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из указанных выше материалов является либо известной, либо легко определяемой *in vitro*.

Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (II), описанное в данном документе, отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), т.е. стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим при заболевании, подлежащем лечению (или предупреждению). Подходящая доза и подходящие продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, подходящие доза и схема лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенного клинического результата, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная продолжительность жизни без заболевания и/или выживаемость в целом, или уменьшение тяжести симптома). Оптимальные дозы обычно определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех раз в сутки или больше.

Способы.

В данном документе раскрыты способы модулирования активности MAGL. Рассматриваемые способы, например, предусматривают приведение указанного фермента в контакт с соединением, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (II). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (II), где соединение представляет собой ингибитор MAGL. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (II), где соединение представляет собой селективный ингибитор MAGL. Способность соединений, описанных в данном документе, модулировать или ингибировать MAGL оценивается с помощью процедур, известных из уровня техники и/или описанных в данном документе. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией или активностью MAGL у пациента. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (II), где соединение является селективным в отношении ингибирования MAGL по сравнению с ингибированием других серингидролаз. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (II), где соединение является в 10, 100 или 1000 раз более селективным в отношении ингибирования MAGL по сравнению с ингибированием других серингидролаз.

В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, тауомера, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной боли. В другом варианте осуществления представлен способ устранения нейропатической боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, тауомера, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной нейропатической боли. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли, обусловленной воспалением, у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, тауомера, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной боли, обусловленной воспалением.

Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе рассмотрены способы лечения и/или предупреждения у пациента, нуждающегося в этом, нарушения, такого как одно или несколько из острой или хронической боли, боли, обусловленной раком костей, боли, обусловленной ревматоидным

артритом, зуда, рвоты или тошноты, синдрома Дауна, болезни Паркинсона, эпилепсии, язвы, индуцированной NSAID, опиоидной зависимости, марихуановой зависимости, никотиновой зависимости, травматического повреждения головного мозга, ишемии, ишемии почек, видов рака (например, раковые солидные опухоли, такие как рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак яичников, саркома, меланома и/или рак предстательной железы); видов рака, таких как меланома, метастатические опухоли, видов рака почек или мочевого пузыря, рака головного мозга, видов рака желудочно-кишечного тракта (например, рак толстой кишки), лейкоза или гомеобластома (например, миелоидный лейкоз, рак лимфатической системы или моноцитарный лейкоз), повреждения печени, повреждения легких, закрытых травм скелетных мышц, воспалительных расстройств и/или тревожных расстройств. Рассмотренные способы включают введение фармацевтически эффективного количества раскрытого соединения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения, облегчения и/или предупреждения повреждения, обусловленного ишемией, например ишемией печени, или реперфузией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение раскрытого соединения. В данном документе рассмотрены способы лечения пациентов с нарушениями печени, обусловленными окислительным стрессом и/или повреждением вследствие воспаления, например, в данном документе рассмотрены способы лечения фиброза печени, перенасыщения железом и/или последствий кортикостероидной терапии, которая приводит к повреждению печени, у пациента, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ устранения хронической боли, такой как боль, обусловленная воспалением, висцеральная боль, боль в спине, послеоперационная боль и боль, связанная с мигренью, остеоартритом или ревматоидным артритом.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы улучшения когнитивной функции у пациента, страдающего от синдрома Дауна или болезни Альцгеймера, предусматривающие введение эффективного количества раскрытого соединения. Примерами пациентов, страдающих от синдрома Дауна, являются пациенты детского возраста (например, пациенты в возрасте 0-11 лет, 0-18 лет, 0-6 лет или, например, 12-18 лет), взрослые пациенты (например, 18 лет или старше) или, например, пациенты старшего возраста, (например, 18-40 лет, 20-50 лет). В некоторых вариантах осуществления такие пациенты также страдают от дополнительного когнитивного нарушения, и/или деменции, и/или припадков, которые в некоторых вариантах осуществления обусловлены выработкой простагландинов и/или бета-амилоида. Например, такие пациенты также страдают от симптомов, ассоциированных с когнитивным нарушением на ранней, средней или поздней стадии, или имеют один или несколько из таковых симптомов, являющихся следующими: потеря способности разговаривать, ухудшение навыков общения, прогрессирующая потеря активности в повседневной жизни и таковые, которые включают психотическое поведение. В данном документе представлен, например, способ лечения пациента с синдромом Дауна или болезнью Альцгеймера с когнитивным нарушением, предусматривающий введение эффективного количества раскрытого соединения. Такие раскрытые способы приводят к улучшению когнитивных функций, например, измеренному с помощью набора тестов IQ или набора когнитивных тестов, разработанных специалистами из Аризоны (например, измеренный с помощью набора когнитивных тестов, разработанных для применения в отношении индивидуумов с синдромом Дауна). Например, пациенты, лечение которых осуществляют с применением раскрытого способа, характеризуются по меньшей мере одним из: увеличенного объема памяти, улучшенной памяти или улучшенной речи. В некоторых вариантах осуществления такие раскрытые способы приводят к улучшению качества жизни пациента, измеренному по шкале адаптивного поведения после указанного введения.

В других вариантах осуществления представлен способ по меньшей мере частичного обеспечения пациента с синдромом Дауна нейропротектором (таким как раскрытые соединения), который приводит к задержке начала нейродегенерации или практически предотвращает нейродегенерацию. Введение пациенту осуществляют до начала нейродегенерации и/или проявления симптомов нейродегенерации. В данном документе рассмотрены способы лечения и/или улучшения относительно снижения когнитивных функций, увеличения продолжительности сна и/или улучшения качества сна и/или лечения PANDAS (педиатрических аутоиммунных психоневрологических расстройств, ассоциированных со стрептококковыми инфекциями) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающие введение раскрытого соединения.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из мигрени, эпилепсии/припадочного расстройства, нейромиеелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, хронического двигательного тикозного расстройства, хронического голосового тикозного расстройства и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника. В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства у пациента,

- 18 -

санного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения остеоартрита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения функциональной диспепсии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления представлен способ снижения внутриглазного давления (IOP) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения глаукомы у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения атопического дерматита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления представлен способ устранения зуда у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, представлен способ синергического потенцирования активности опиоидных анальгетиков у пациента, лечение которого осуществляют с помощью опиоидных анальгетиков, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, представлен способ снижения острых побочных эффектов, ассоциированных с опиоидным анальгетиком, у пациента, лечение которого осуществляют с помощью опиоидного анальгетика, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В определенных вариантах осуществления раскрытое соединение, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (II).

Раскрытые соединения вводят пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Будет понятно, что необходимая доза для применения в любом конкретном варианте применения будет варьироваться от пациента к пациенту, не только в зависимости от выбранных конкретных соединения или композиции, но также в зависимости от пути введения, природы состояния, лечение которого осуществляют, возраста и состояния пациента, параллельного применения лекарственных препаратов или особого рациона, которого после этого будет придерживаться пациент, и других факторов, при этом соответствующая доза будет окончательно определяться лечащим врачом. Для лечения клинических состояний и заболеваний, указанных выше, рассматриваемое соединение, раскрытое в данном документе, вводят перорально, подкожно, местно, парентерально, в виде спрея путем ингаляции или ректально в виде составов в стандартной дозе, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды-носители. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики инфузии.

Также в данном документе рассматриваются виды комбинированной терапии, например, совместное введение раскрытого соединения и дополнительного активного средства в виде части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия таких терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, обусловленное комбинацией терапевтических средств. Введение таких терапевтических средств в комбинации, как правило, осуществляют в течение определенного периода времени (обычно в течение нескольких недель, месяцев или лет, в зависимости от выбранной комбинации). Подразумевается, что комбинированная терапия охватывает введение множества терапевтических средств последовательно, т.е. когда каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также введение таких терапевтических средств, или по меньшей мере двух терапевтических средств, по сути одновременно.

По сути одновременное введение осуществляют, например, путем введения субъекту одиночного состава или композиции, (например, таблетки или капсулы с установленным соотношением каждого терапевтического средства) или множества одиночных составов (например, капсул) для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по сути одновременное введение каждого терапевтического

средства зависит от любого подходящего пути, в том числе без ограничения пероральных путей, внутривенных путей, внутримышечных путей и прямой абсорбции через слизистую оболочку ткани. Терапевтические средства вводят тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство из выбранной комбинации вводят путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства из комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические средства вводят перорально или все терапевтические средства вводят путем внутривенной инъекции.

Комбинированная терапия также охватывает введение терапевтических средств, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и средствами немедикаментозной терапии. Если комбинированная терапия дополнительно предусматривает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение проводят в любое подходящее время при условии, что достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект достигается, если немедикаментозное лечение является удаленным во времени от введения терапевтических средств, возможно на дни или даже недели.

Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Будет понятно, что компоненты присутствуют в том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно, активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как традиционные пероральные лекарственные формы, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

В некоторых вариантах осуществления для рассматриваемого устранения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством для устранения боли, таким как модулятор опиоидных, каннабиноидных рецепторов (CB-1 или CB-2), ингибитор COX-2, ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, например, для устранения боли, которые вводят совместно, включают морфин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

Другие рассмотренные терапевтические средства для совместного введения включают аспирин, напроксен, ибупрофен, салсат, дифлунисал, дексипрофен, фенпрофен, кетопрофен, оксапрозин, локсопрофен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, цефекоксиб, парекоксиб, римонабант и/или эторикоксиб.

Следующие примеры приведены исключительно в иллюстративных целях в отношении различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Примеры

Список сокращений.

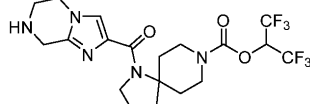
Как используется выше и по всему описанию настоящего изобретения, следует понимать, что следующие сокращения имеют следующие значения, если не указано иное.

ACN или MeCN - ацетонитрил;
 Bn - бензил;
 BOC или Boc - трет-бутилкарбамат;
 CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол;
 Cy - циклогексил;
 DCE - дихлорэтан (ClCH₂CH₂Cl);
 DCM - дихлорметан (CH₂Cl);
 DMAP - 4-(N,N-диметиламино)пиридин;
 DMF - диметилформамид;
 DMA - N,N-диметилацетамид;
 DMSO - диметилсульфоксид;
 экв. - эквивалент(эквиваленты);
 Et - этил;
 EtOH - этанол;
 EtOAc - этилацетат;
 HATU - 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат;
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 LAH - алюмогидрид лития;
 Me - метил;
 MeOH - метанол;
 MS - масс-спектрометрия;
 NMM - N-метилморфолин;
 NMR - ядерный магнитный резонанс;
 PMB - пара-метоксибензил;
 TEA - триэтиламин;

TFA - трифторуксусная кислота;
 THF - тетрагидрофуран;
 TLC - тонкослойная хроматография.
 I. Химический синтез.

Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в таком виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Значения выхода не были оптимизированы. Значения времени реакции являются примерными и не были оптимизированы. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры указаны в ppm (δ), а константы взаимодействия (J) приведены в герцах. Для протонных спектров в качестве контрольного пика использовали пик растворителя.

Пример 1. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

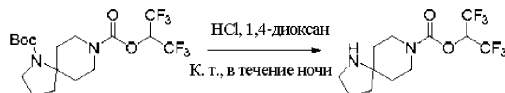


Стадия 1. Синтез 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата



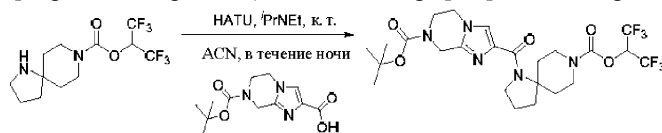
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,50 экв.), DCM (20 мл) и трифосген (1,18 г, 3,97 ммоль, 0,50 экв.). Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (2,55 г, 19,7 ммоль, 2,50 экв.) при 0°C и раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре перед добавлением трет-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата (1,90 г, 7,91 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,58 г 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата (выход 46%). LCMS (ESI, масса/заряд): 435 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В колбу помещали 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилат (1,58 г, 3,64 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (15 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,15 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 335 [M+H]⁺.

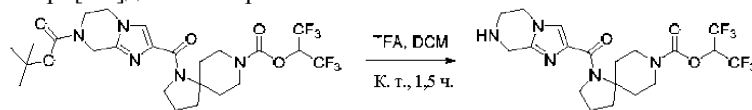
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В 40-мл стеклянный сцинтилляционный флакон помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (500 мг, 1,50 ммоль, 1,00 экв.) и ACN (7,5 мл). К полученному раствору затем добавляли 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоновую кислоту (440 мг, 1,65 ммоль, 1,10 экв.), HATU (597 мг, 1,57 ммоль, 1,05 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (483 мг, 3,74 ммоль, 2,50 экв.). Флакон закрывали с помощью завинчивающейся крышки с резиновой мембраной и перемешивали его содержимое при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до объема, равного половине исходного объема, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (804 мг, 92%). LCMS (ESI, масса/заряд): 584 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-

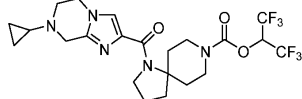
карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



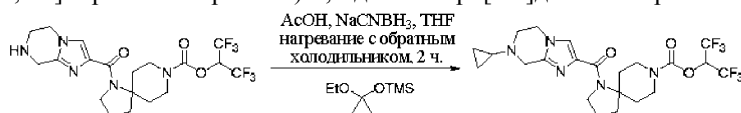
В 8-мл сцинтилляционный флакон помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (400 мг, 0,6900 ммоль, 1,00 экв.), DCM (2,25 мл) и TFA (0,75 мл, 9,79 ммоль, 14,29 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, разбавляли с помощью DCM (30 мл) и гасили с помощью 1 н. NaOH (15 мл). Органические вещества отделяли, промывали гидроксидом натрия (2×15 мл, 1 н. NaOH), высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (280 мг, 84%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,38 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 4H), 4,06 - 3,98 (m, 4H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,21 - 2,92 (m, 4H), 2,04 (s, 1H), 2,05 - 1,82 (m, 4H), 1,49 - 1,39 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 484 [M+H]⁺.

Пример 2. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



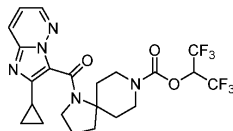
Стадия 1. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



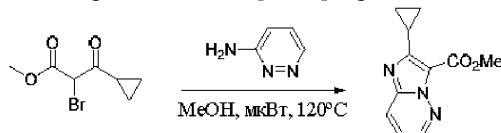
К раствору 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (пример 1, 75,0 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) в THF (0,60 мл) последовательно добавляли AcOH (88,1 мг, 1,55 ммоль, 10,00 экв.), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (94,7 мг, 0,54 ммоль, 3,50 экв.) и цианоборогидрид натрия (29,2 мг, 0,47 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. и обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. После разбавления с помощью 1 н. NaOH (5 мл) полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой HPLC и лиофилизировали с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (33,6 мг, 41%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,37 (s, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 2H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 3,09 - 2,93 (m, 4H), 2,05 - 1,80 (m, 5H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 0,62 - 0,47 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 524 [M+H]⁺.

Пример 3. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-циклопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

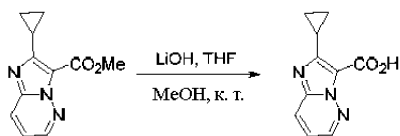


Стадия 1. Синтез метил-2-циклопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксилата



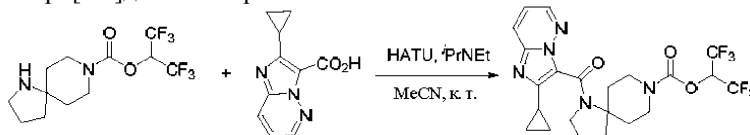
Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли метил-2-бром-3-циклопропил-3-оксо-пропаноат (1,29 г, 5,26 ммоль, 1,00 экв.), пиридазин-3-амин (500,0 мг, 5,26 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (10 мл). Флакон укупировали крышкой с резиновой мембраной и нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 20 мин. После охлаждения летучие вещества удаляли на ротационном испарителе и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением метил-2-циклопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксилата (187 мг, 16%). LCMS (ESI, масса/заряд): 218 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 2-циклопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоновой кислоты



В сцинтилляционный флакон объемом 8 мл добавляли метил-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат (187,0 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.), THF (3,5 мл) и метанол (2,0 мл) с последующим добавлением LiOH (2,0 мл, 10 ммоль, 11,63 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем подкисляли до pH 4-5 с применением 2н. HCl. Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали через целит и концентрировали с получением 2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (55 мг, 31%). LCMS (ESI, масса/заряд). 203 [M+H]⁺.

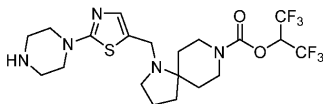
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



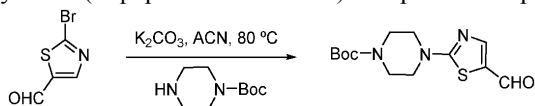
В сцинтилляционный флакон объемом 4 мл помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (78 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (1 мл) с последующим добавлением HATU (111 мг, 0,29 ммоль, 1,25 экв.), 2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (55 мг, 0,27 ммоль, 1,16 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (75 мг, 0,58 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч перед разбавлением с помощью DMF (2 мл). Неочищенную смесь очищали посредством обращенно-фазовой HPLC и лиофилизировали с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (70 мг, 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,35 - 8,29 (m, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 5,83 - 5,70 (m, 1H), 4,34-4,16 (m, 2H), 3,60 - 3,44 (m, 2H), 3,33 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 2,94 (m, 2H), 2,21 - 2,02 (m, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,25 - 0,97 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 520 [M+H]⁺.

Пример 4. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((2-(пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

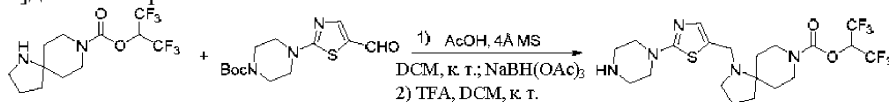


Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(5-формилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата



В колбу помещали 2-бром-5-формилтиазол (150 мг, 0,78 ммоль, 1,00 экв.), ACN (40 мл), K₂CO₃ (269 мг, 1,95 ммоль, 2,50 экв.) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (174 мг, 0,94 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и ACN удаляли в вакууме. Неочищенную смесь растворяли в EtOAc (20 мл) и разбавляли соевым раствором (10 мл нас. вод. раствора NaCl). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали через целит и концентрировали с получением трет-бутил-4-(5-формилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (83 мг, 36%, неочищенный) ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,82 - 3,42 (m, 8H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((2-(пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

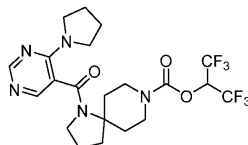


В сцинтилляционный флакон объемом 4 мл помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (75,0 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-4-(5-формилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (83,4 мг, 0,28 ммоль, 1,27 экв.), DCM (1 мл) и молекулярные сита 4Å. Добавляли уксусную кислоту (19,2 мкл, 0,34 ммоль, 1,55 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч перед добавлением NaBH(OAc)₃ (59,4 мг, 0,28 ммоль, 1,27 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч перед разбавлением с помощью дополнительного количества DCM (20 мл) и нас. вод. раствора NaHCO₃ (10 мл). Органические вещества экстрагировали (2×10 мл DCM), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

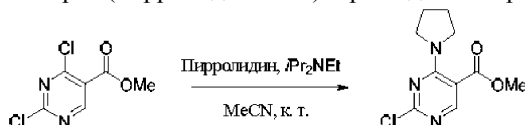
продукт очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением бледно-желтого твердого вещества. Данный материал растворяли в DCM (1 мл), куда добавляли TFA (0,20 мл, 2,61 ммоль, 11,64 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((2-(пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (9,1 мг, 8%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 6,94 (s, 1H), 5,82 - 5,68 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 4H), 3,07 - 2,87 (m, 5H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,58 (m, 6H), 1,52 - 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

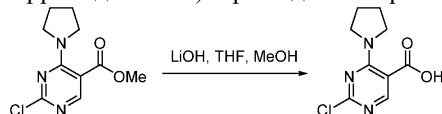


Стадия 1. Синтез метил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата



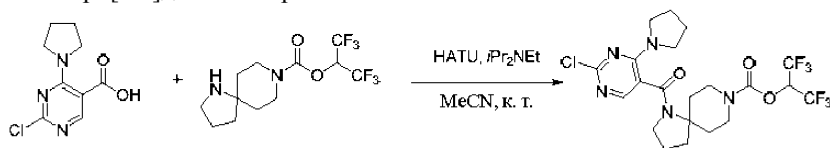
Во флакон объемом 16 мл добавляли метил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат (2,00 г, 9,66 ммоль, 1,00 экв.), ACN (30 мл), N,N-диизопропилэтиламин (2,50 г, 19,32 ммоль, 3,37 экв.) и пирролидин (0,69 г, 9,66 ммоль, 1,00 экв.). Раствор перемешивали в течение 4,5 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата (1,60 г, 69%). LCMS (ESI, масса/заряд): 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты



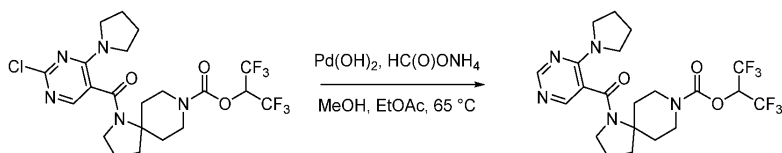
В сцинтилляционный флакон объемом 40 мл добавляли метил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат (1,00 г, 4,14 ммоль, 1,00 экв.), THF (20,0 мл) и MeOH (4,0 мл) с последующим добавлением LiOH (5 н., 4,0 мл, 20,00 ммоль, 4,83 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. и подкисляли до pH 4-5 с применением 2 н. HCl. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (630 мг, неочищенная). LCMS (ESI, масса/заряд): 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В сцинтилляционный флакон объемом 8 мл добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (295 мг, 0,88 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (221 мг, 0,97 ммоль, 1,10 экв.), HATU (352 мг, 0,93 ммоль, 1,05 экв.) и ACN (3,5 мл). Раствор перемешивали непродолжительное время для охлаждения до 0°C. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (285,2 мг, 2,21 ммоль, 2,50 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, а затем 26,5 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли с помощью DCM (20 мл) и воды (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (348 мг, 73%). LCMS (ESI, масса/заряд): 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

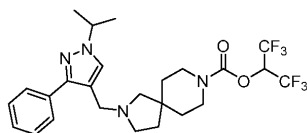
Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



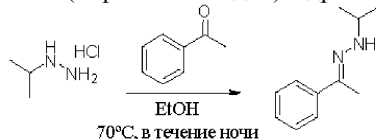
В сцинтилляционный объем 4 мл помещали [2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)этил]-1-(2-хлор-4-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (75,0 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид палладия (36,0 мг, 0,05 ммоль, 0,35 экв.), формиат аммония (70 мг, 1,11 ммоль, 7,93 экв.), метанол (0,50 мл) и этилацетат (1,00 мл). Флакон закрывали крышкой с резиновой мембраной, к которой прикреплена игла с просветом, выходящим в атмосферу, затем флакон помещали в нагревательный блок с температурой 65 °C на 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, очищали посредством препаративной обращенно-фазовой HPLC и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (27,8 мг, выход 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,55 - 8,52 (m, 1H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,71 - 3,56 (m, 4H), 3,42 - 3,28 (m, 2H), 3,18 - 2,90 (m, 4H), 2,11 - 2,92 (m, 6H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 510 [M+H]⁺.

Пример 6. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((1-изопропил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

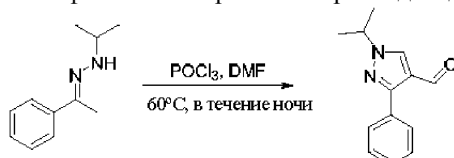


Стадия 1. Синтез (E)-1-изопропил-2-((1-фенилэтилиден)гидразина



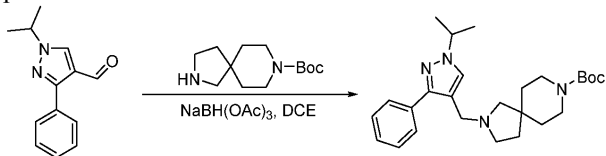
В 250-мл круглодонную колбу помещали 1-фенилэтан-1-он (5,94 г, 49,5 ммоль, 1,00 экв.), пропан-2-илгидразина гидрохлорид (10,9 г, 99,0 ммоль, 2,00 экв.) и этанол (80 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70 °C и концентрировали при пониженном давлении с получением 16,0 г (E)-1-изопропил-2-((1-фенилэтилиден)гидразина (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 177 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-изопропил-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида



В 100-мл круглодонную колбу помещали (E)-1-((1-фенилэтилиден)-2-(пропан-2-ил)гидразин (1,00 г, 5,68 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диметилформамид (20 мл). Добавляли трихлорид фосфора (6,91 г, 45,4 ммоль, 8,00 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C и гасили водой (150 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 370 мг 1-изопропил-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (выход 30%). LCMS (ESI, масса/заряд): 215 [M+H]⁺.

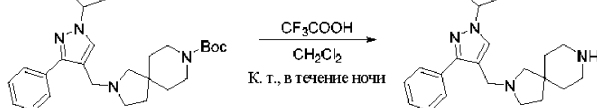
Стадия 3. Синтез трет-бутил-2-((1-изопропил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В 50-мл круглодонную колбу помещали 1-изопропил-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид (300 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.), 1,2-дихлорэтан (10 мл) и трет-бутил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (336 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (890 мг, 4,20 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

нии. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 760 мг трет-бутил-2-((1-изопропил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 93%). LCMS (ESI, масса/заряд): 439 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 2-((1-изопропил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана



В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-2-((1-изопропил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (760 мг, 1,74 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (15 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 900 мг 2-((1-изопропил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 339 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((1-изопропил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

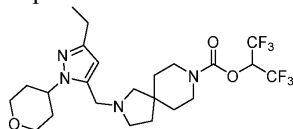


В 50-мл круглодонную колбу помещали трифосген (181 мг, 0,610 ммоль, 0,70 экв.), дихлорметан (15 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (292 мг, 1,74 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (337 мг, 2,61 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C.

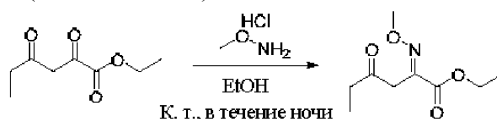
Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед добавлением 2-((1-изопропил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана (294 мг, 0,870 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 71,4 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((1-изопропил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 15%).

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,80 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 3H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 3,38 - 3,55 (m, 6H), 2,62 (br, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,66 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,54 - 1,61 (m, 10H). LCMS (ESI, масса/заряд): 533 [M+H]⁺.

Пример 7. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



Стадия 1. Синтез этил(Е)-2-(метоксиимино)-4-оксогексаноата



В 100-мл круглодонную колбу помещали этил-2,4-диоксогексаноат (3,00 г, 17,4 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (30 мл) и О-метилгидроксиламина гидрохлорид (1,59 г, 19,0 ммоль, 1,10 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,40 г этил(Е)-2-(метоксиимино)-4-оксогексаноата (выход неочищенного вещества 97%). LCMS (ESI, масса/заряд): 202 [M+H]⁺.

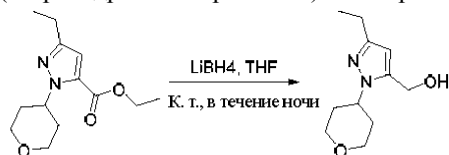
Стадия 2. Синтез этил-3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата



В 100-мл круглодонную колбу помещали этил(Е)-2-(метоксиимино)-4-оксогексаноат (3,40 г, 16,9 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (40 мл) и оксан-4-илгидразина гидрохлорид (3,10 г, 20,3 ммоль, 1,20 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником до температуры кипения в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с

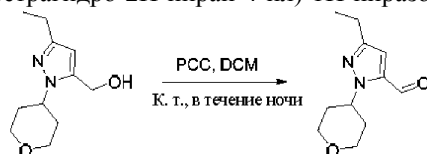
силикагелем с получением 4,00 г этил-3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (выход 94%). LCMS (ESI, масса/заряд): 253 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метанола



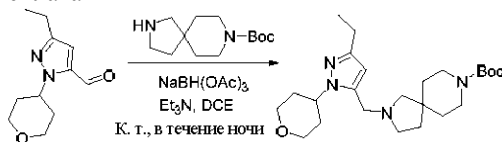
В 100-мл круглодонную колбу помещали этил-3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (4,00 г, 15,8 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) и борогидрид лития (1,70 г, 77,3 ммоль, 5,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,00 г (3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метанола (выход 90%). LCMS (ESI, масса/заряд): 211 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-карбальдегида



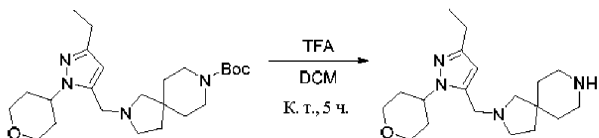
В 100-мл круглодонную колбу помещали (3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол (3,00 г, 14,3 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл) и хлорхромат пиридиния (6,20 г, 28,8 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,00 г 3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-карбальдегида (выход 100%). LCMS (ESI, масса/заряд): 209 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-2-((3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-карбальдегид (208 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (10 мл), 1-бутил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (360 мг, 1,50 ммоль, 1,50 экв.) и триэтиламин (202 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (636 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 400 мг трет-бутил-2-((3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 93%). LCMS (ESI, масса/заряд): 433 [M+H]⁺.

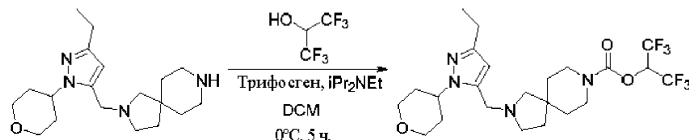
Стадия 6. Синтез 2-((3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана



В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-2-((3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (400 мг, 0,920 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг 2-((3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 333 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((3-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-

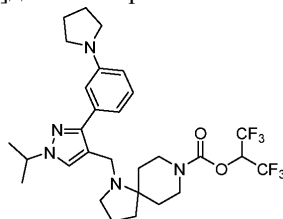
пирозол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



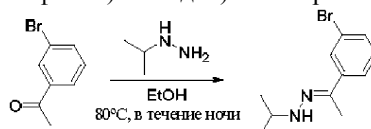
В 50-мл круглодонную колбу помещали трифосген (94,0 мг, 0,320 ммоль, 0,35 экв.) в дихлорметане (5 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (228 мг, 1,36 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Добавляли по каплям N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (350 мг, 2,71 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C, после чего смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C перед добавлением по каплям раствора 2-[[3-этил-1-(оксан-4-ил)-1H-пирозол-5-ил]метил]-2,8-дiazаспиро[4.5]декана (300 мг, 0,900 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (360 мг) очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 123,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((3-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирозол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 26%).

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 5,89 (s, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,34 - 4,45 (m, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 2H), 3,37 - 3,60 (m, 8H), 2,55 - 2,66 (m, 4H), 2,26 - 2,39 (m, 4H), 1,75 - 1,79 (m, 2H), 1,52 - 1,69 (m, 6H), 1,19 - 1,24 (m, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 527 [M+H]⁺.

Пример 8. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пирозол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

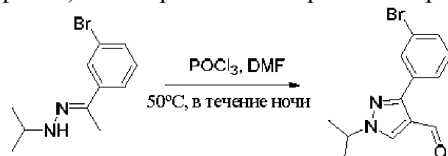


Стадия 1. Синтез (E)-1-(1-(3-бромфенил)этилиден)-2-изопропилгидразина



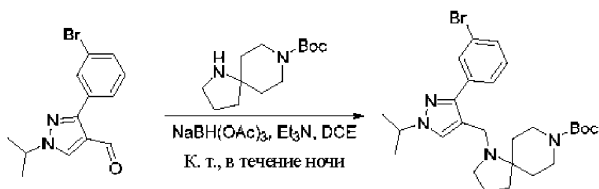
В 100-мл круглодонную колбу помещали 1-(3-бромфенил)этан-1-он (2,00 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.), пропан-2-илгидразин (0,747 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.) и этанол (20 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,00 г (E)-1-(1-(3-бромфенил)этилиден)-2-изопропилгидразина (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 255 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 3-(3-бромфенил)-1-изопропил-1H-пирозол-4-карбальдегида



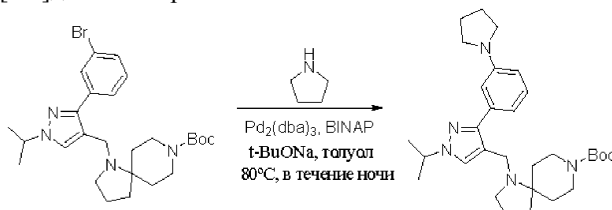
В 250-мл круглодонную колбу помещали N,N-диметилформамид (100 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям трихлорид фосфора (18,0 г, 118 ммоль, 10,0 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением (E)-1-(1-(3-бромфенил)этилиден)-2-изопропилгидразина (3,00 г, 11,8 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C и гасили водой (30 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,13 г 3-(3-бромфенил)-1-изопропил-1H-пирозол-4-карбальдегида (выход 62%). LCMS (ESI, масса/заряд): 293 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-1-((3-(3-бромфенил)-1-изопропил-1H-пирозол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (500 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.), 1,2-дихлорэтан (10 мл), триэтиламин (630 мг, 6,23 ммоль, 3,00 экв.) и 3-(3-бромфенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбальдегид (609 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборогидрида натрия (1,32 г, 6,24 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 520 мг трет-бутил-1-((3-(3-бромфенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде светло-желтого масла (выход 48%). LCMS (ESI, масса/заряд): 517 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



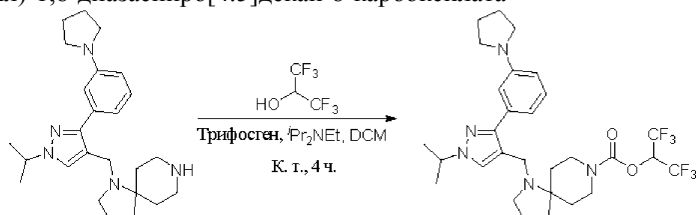
В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-1-((3-(3-бромфенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,08 г, 2,09 ммоль, 1,00 экв.), пирролидин (223 мг, 3,14 ммоль, 1,50 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (96,2 мг, 0,105 ммоль, 0,05 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (195 мг, 0,314 ммоль, 0,15 экв.), трет-бутоксид натрия (301 мг, 3,14 ммоль, 1,50 экв.) и толуол (20 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 578 мг трет-бутил-1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 55%). LCMS (ESI, масса/заряд): 508 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана



В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (578 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (15 мл) и концентрированный водный раствор хлористоводородной кислоты (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 461 мг 1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 408 [M+H]⁺.

Стадия 6. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

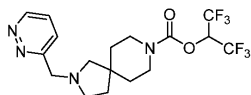


В 40-мл круглодонную колбу помещали трифосген (77,0 мг, 0,259 ммоль, 0,70 экв.) и дихлорметан

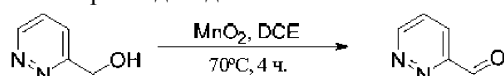
(10 мл). Добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (124 мг, 0,740 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (239 мг, 1,85 ммоль, 5,15 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед добавлением 1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана (150 мг, 0,370 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (530 мг) очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 26,0 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((1-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 12%).

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,65 (s, 1H), 7,21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,58 - 6,60 (m, 1H), 6,07 - 6,16 (m, 1H), 4,47 - 4,85 (m, 1H), 4,08 - 4,12 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,29 - 3,33 (m, 4H), 2,98 - 3,06 (m, 2H), 2,71 - 2,76 (m, 2H), 2,01 - 2,06 (m, 4H), 1,66 - 1,87 (m, 6H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,40-1,44 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 602 [M+H]⁺.

Пример 9. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(пиридазин-3-илметил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



Стадия 1. Синтез пиридазин-3-карбальдегида



В 50-мл круглодонную колбу помещали пиридазин-3-илметанол (220 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл) и диоксид марганца (870 мг, 10,0 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 250 мг пиридазин-3-карбальдегида (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 109 [M+H]⁺.

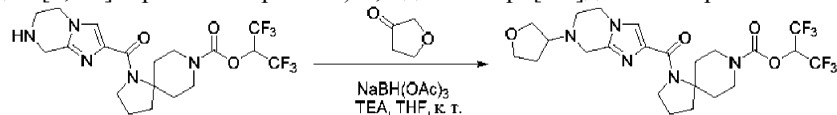
Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-(пиридазин-3-илметил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В 50-мл круглодонную колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (150 мг, 0,450 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), триэтиламин (189 мг, 1,87 ммоль, 3,00 экв.) и пиридазин-3-карбальдегид (48,0 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборогидрида натрия (285 мг, 1,34 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (40 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 144,7 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-(пиридазин-3-илметил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,09 - 9,11 (m, 1H), 7,62 - 7,65 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,41 - 3,55 (m, 4H), 2,69 - 2,73 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,68 - 1,72 (m, 2H), 1,58 - 1,64 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 427 [M+H]⁺.

Пример 10. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

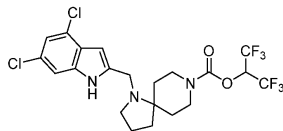


В 4 мл сцинтилляционный флакон добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (пример 1, 75 мг, 0,16 ммоль), DCE (1 мл), дигидрофуран-3(2H)-он (60 мг, 0,70 ммоль, 4,50 экв.) и TEA (47 мг, 0,47 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборогидрида натрия (99 мг, 0,47 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и разбавляли с помощью DCM (10 мл) и 1 н. NaOH (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью 1 н. NaOH (3×5 мл) и органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC и лиофилизировали с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-

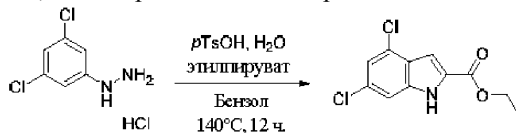
8-карбоксилата (71 мг, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,39 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,88 (m, 5H), 3,87 - 3,63 (m, 5H), 3,31 - 3,09 (m, 3H), 3,08 - 2,90 (m, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,79 (m, 5H), 1,52 - 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

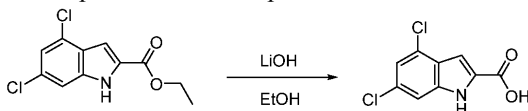


Стадия 1. Получение этил-4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоксилата



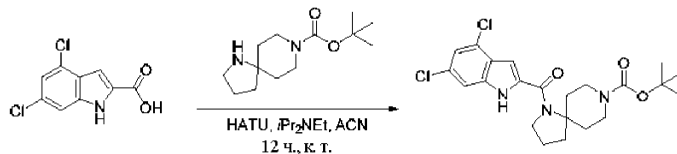
В колбу помещали 3,5-дихлорфенил-гидразина гидрохлорид (2 г, 9,4 ммоль, 1,00 экв.), п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (20 мг, 0,11 ммоль, 0,01 экв.) и бензол (30 мл). Добавляли этилпируват (1,1 г, 9,4 ммоль, 1,00 экв.) и смесь, находящуюся в оснащенной ловушкой Дина-Старка колбе, нагревали с обратным холодильником до температуры кипения в течение 2 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и оставляли. Отдельную колбу, содержащую п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (3,1 г, 16,3 ммоль, 1,73 экв.) в бензоле (30 мл), оснащали ловушкой Дина-Старка и нагревали с обратным холодильником до температуры кипения в течение 2 ч. Обе смеси объединяли и переносили в герметически закупоренную пробирку, продували с помощью N_2 и нагревали до 140°C в течение ночи. Смесь охлаждали, разбавляли с помощью DCM (3 мл) и промывали с помощью нас. раствора NaHCO_3 (5 мл) и солевого раствора (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоксилата (700 мг, выход 28%). LCMS (ESI, масса/заряд): 229,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Получение 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



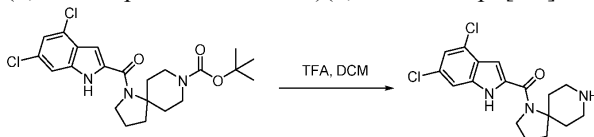
В колбу помещали этил-4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоксилат (700 мг, 2,7 ммоль, 1 экв.) и этанол (20 мл). Гидроксид лития (162 мг, 6,76 ммоль, 2,5 экв.) растворяли в воде (3 мл) и переносили в реакционную смесь при 0°C . Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч перед подкислением до pH 4 с помощью 1 н. HCl. Смесь выливали в EtOAc (5 мл), промывали солевым раствором (2x5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (451 мг, выход 72%). LCMS (ESI, масса/заряд): 229,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Получение трет-бутил-1-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В колбу помещали трет-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (165 мг, 0,69 ммоль, 1 экв.), 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (219 мг, 0,95 ммоль, 1,39 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали, пока все реагенты не растворились, перед добавлением HATU (339 мг, 0,89 ммоль, 1,29 экв.) и TEA (383 мкл, 2,75 ммоль, 3,99 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, выливали в EtOAc (5 мл), промывали с помощью нас. раствора NaHCO_3 (5 мл) и солевого раствора (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали на диоксиде кремния с получением трет-бутил-1-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (247 мг, выход 79%). LCMS (ESI, масса/заряд): 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

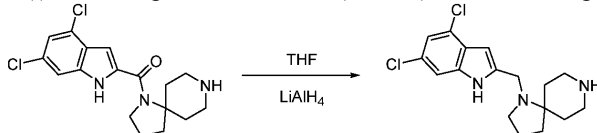
Стадия 4. Получение (4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метанона



В сцинтилляционный флакон добавляли трет-бутил-1-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (156 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.) и растворенный DCM (3 мл). Смесь

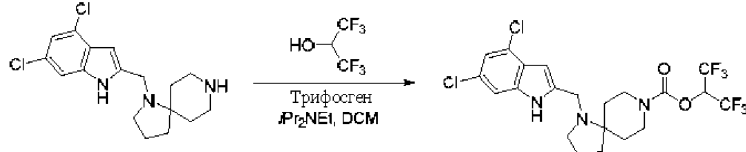
охлаждали до 0°C и добавляли по каплям TFA (0,9 мл, 11,7 ммоль, 21,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и промывали с помощью нас. раствора NaHCO₃ (3×5 мл). Водный слой имел pH ~10, и его экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), а объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением (4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метанона (222, выход 87%). LCMS (ESI, масса/заряд): 353,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение 1-((4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана



В колбу помещали (4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метанон (222 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.) и размещали ее в условиях вакуума. Добавляли магнитный мешалник и крышку с резиновой мембраной и колбу продували с помощью N₂. Добавляли сухой THF с помощью шприца (~5 мл) и смесь охлаждали до 0°C. С помощью шприца переносили раствор LiAlH₄ (0,79 мл, 1,8 ммоль, 3 экв.) и добавляли по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Согласно LCMS-анализу необходимый продукт отсутствовал, поэтому раствор нагревали до 60°C в течение 1 ч, после чего температуру повышали до 70°C в течение ночи, а именно в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C перед добавлением воды (47 мкл), 15% по весу водного раствора NaOH (47 мкл) и дополнительного количества воды (141 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., фильтровали через слой целита и тщательно промывали с помощью THF. Раствор высушивали над Na₂SO₄, декантировали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана (199 мг, выход 93%). LCMS (ESI, масса/заряд): 339,9 [M+H]⁺.

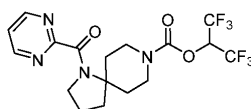
Стадия 6. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



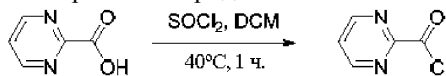
Во флакон добавляли трифосген (350 мг, 1,18 ммоль, 2 экв.) и DCM (5 мл). После того как твердые вещества растворились, раствор охлаждали до 0°C и продували с помощью N₂. Добавляли гексафторизопропанол (470 мкл, 3,8 ммоль, 6,5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1028 мкл, 5,9 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и оставляли. В отдельный флакон помещали 1-((4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан (199 мг, 0,59 ммоль, 1 экв.), DCM (2 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,15 ммоль, 10 экв.). Флакон продували с помощью N₂, после чего содержимое переносили в HFIP хлорформата раствор с помощью шприца. Обеспечивали перемешивание полученного раствора в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл), промывали с помощью нас. раствора NaHCO₃ (3×5 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали на силикагеле посредством колоночной флеш-хроматографии с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((4,6-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (35 мг, выход 11%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,60 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,85 - 5,71 (m, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,12 - 2,89 (m, 2H), 2,82 - 2,64 (m, 2H), 1,98 - 1,63 (m, 6H), 1,59 - 1,44 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 533,1 [M+H]⁺.

Пример 12. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(пиримидин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

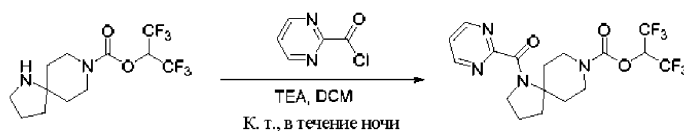


Стадия 1. Синтез пиримидин-2-карбонилхлорида



В колбу помещали пиримидин-2-карбоновую кислоту (63,2 мг, 0,509 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и тионилхлорид (121 мг, 1,02 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 72,0 мг пиримидин-2-карбонилхлорида (выход 99%).

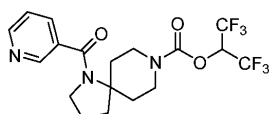
Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(пиримидин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



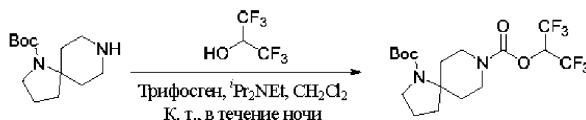
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (113 мг, 0,341 ммоль, 1,00 экв.), пиримидин-2-карбонилхлорид (72,0 мг, 0,515 ммоль, 1,50 экв.), DCM (5 мл) и TEA (103 мг, 1,02 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (101 мг) очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 75,2 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,81 (d, J=5,2 Гц, 2H), 7,34 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,15 - 3,24 (m, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,86 - 1,90 (m, 2H), 1,48 - 1,62 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 441 [M+H]⁺.

Пример 13. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-никотиноил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

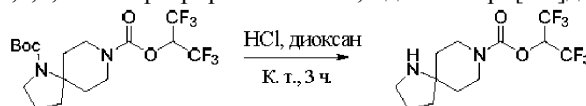


Стадия 1. Синтез 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата



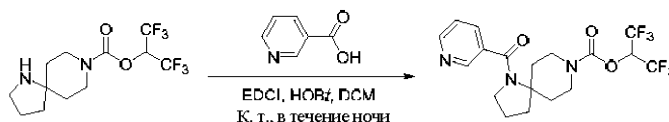
Последовательно добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (6,72 г, 40,0 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (7,74 г, 59,9 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед добавлением трет-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата (4,80 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,96 г 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата (выход 46%). LCMS (ESI, масса/заряд): 435 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В колбу помещали 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилат (1,50 г, 3,45 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (15 мл) и хлористоводородную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,15 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 99%). LCMS (ESI, масса/заряд): 335 [M+H]⁺.

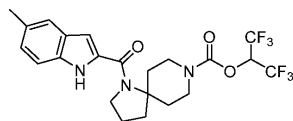
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-никотиноил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



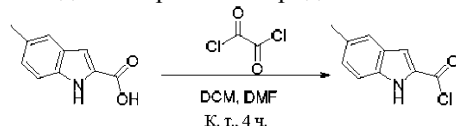
В колбу помещали пиридин-3-карбоновую кислоту (62,6 мг, 0,503 ммоль, 1,50 экв.), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (126 мг, 0,670 ммоль, 2,00 экв.), 1-гидроксибензотриазол (89,0 мг, 0,670 ммоль, 2,00 экв.) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (115 мг, 0,335 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (106 мг) очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 71,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-никотиноил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,63 - 8,69 (m, 2H), 7,75 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 5,72 - 5,82 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,13 - 3,19 (m, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 2,01 - 2,14 (m, 2H), 1,83 - 1,90 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-метил-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

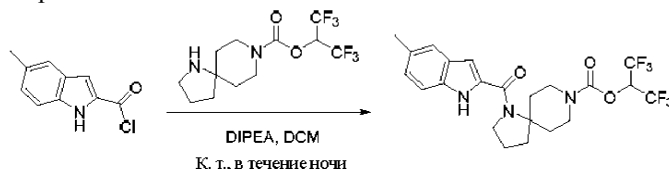


Стадия 1. Синтез 5-метил-1H-индол-2-карбонилхлорида



Во флакон помещали 5-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (175 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и оксалилхлорид (381 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли N,N-диметилформамид (0,05 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 194 мг 5-метил-1H-индол-2-карбонилхлорида (неочищенный).

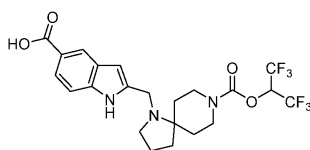
Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5-метил-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



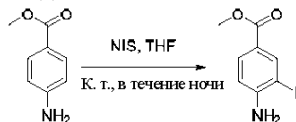
Во флакон помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (334 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (258 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли 5-метил-1H-индол-2-карбонилхлорид (194 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, прежде чем погасить водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 22,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5-метил-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 5%).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,85 - 9,40 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,05 - 7,20 (m, 1H), 5,60 - 6,00 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 3H), 3,60 - 4,10 (m, 2H), 2,82 - 3,40 (m, 4H), 2,40 - 2,50 (s, 3H), 1,90 - 2,30 (m, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15. 2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)-метил)-1H-индол-5-карбоновая кислота



Стадия 1. Синтез метил-4-амино-3-йодбензоата



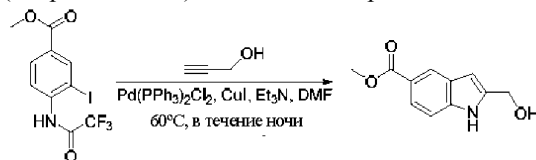
В колбу помещали метил-4-аминобензоат (9,00 г, 59,5 ммоль, 1,00 экв.), THF (100 мл) и 1-йод-5-пирролидиндион (16,2 г, 72,0 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл), органические слои объединяли, промывали водой (3×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 7,60 г метил-4-амино-3-йодбензоата (выход 46%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез метил-3-йод-4-(2,2,2-трифторацетиамидо)бензоата



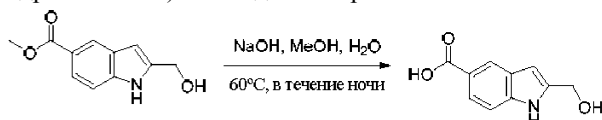
В колбу помещали метил-4-амино-3-йодбензоат (7,50 г, 27,1 ммоль, 1,00 экв.), DCM (50 мл), триэтиламин (7,20 г, 71,3 ммоль, 2,63 экв.) и трифторуксусный ангидрид (8,90 г, 42,4 ммоль, 1,57 экв.), как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 8,00 г метил-3-йод-4-(2,2,2-трифторацетида)бензоата (выход 79%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез метил-2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоксилата



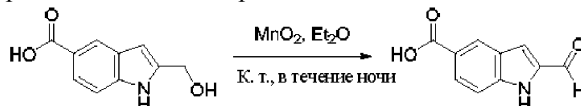
В колбу помещали метил-3-йод-4-(2,2,2-трифторацетида)бензоат (3,73 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (50 мл), проп-2-ин-1-ол (0,840 г, 15,0 ммоль, 1,50 экв.), триэтиламин (5,05 г, 50,0 ммоль, 5,00 экв.), йодид меди (0,190 г, 1,00 ммоль, 0,10 экв.) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,350 г, 0,500 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и разбавляли водой (500 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,80 г метил-2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоксилата (выход 85%) в виде коричневого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 206 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты



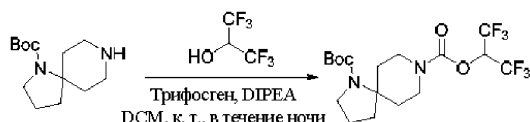
Во флакон помещали метил-2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоксилат (800 мг, 3,90 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (5 мл), воду (5 мл) и гидроксид натрия (234 мг, 5,85 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (25 мл) и регулировали значение pH до 4 ~ 5 с помощью 1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (3×10 мл) и высушивали с получением 620 мг 2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (выход 83%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 192 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 2-формил-1H-индол-5-карбоновой кислоты



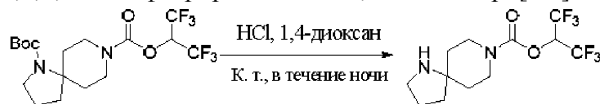
Во флакон помещали 2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту (0,300 г, 1,57 ммоль, 1,00 экв.), простой эфир (10 мл) и диоксид марганца (1,37 г, 15,7 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, как описано в примере 10, стадия 1. Твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью ACN (3×10 мл). Фильтрат объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,189 г 2-формил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (выход 64%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 190 [M+H]⁺.

Стадия 6. Синтез 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дизаспиرو[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата



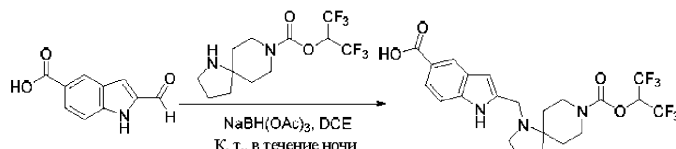
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,50 экв.), DCM (20 мл) и трифосген (1,18 г, 3,97 ммоль, 0,50 экв.). Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (2,55 г, 19,7 ммоль, 2,50 экв.) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-1,8-дизаспиرو[4.5]декан-1-карбоксилат (1,90 г, 7,91 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл), как описано в примере 6, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,58 г 1-трет-бутил-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дизаспиرو[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата (выход 46%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 435 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилата



В колбу помещали 1-трет-бутил-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилат (1,58 г, 3,64 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (15 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл), как описано в примере 9, стадия 5. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,15 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилата (неочищенный) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 335 [M+H]⁺.

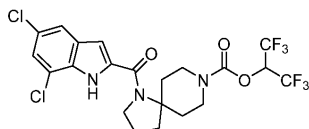
Стадия 8. Синтез 2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты



Во флакон помещали 2-формил-1H-индол-5-карбоновую кислоту (132 мг, 0,700 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат (234 мг, 0,700 ммоль, 1,00 экв.) и триацетоксиборогидрид натрия (445 мг, 2,10 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл), как описано в примере 6, стадия 3. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 125,2 мг 2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (выход 57%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,22 (s, 1H), 8,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,05 - 6,20 (m, 1H), 4,12 - 4,28 (m, 2H), 3,80 - 3,90 (s, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 1,70 - 1,89 (m, 4H), 1,55 - 1,65 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 508 [M+H]⁺.

Пример 16. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат

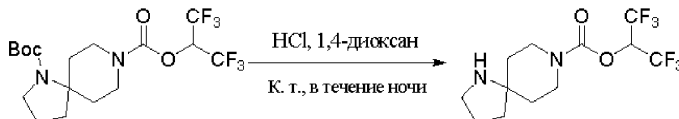


Стадия 1. Синтез 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата



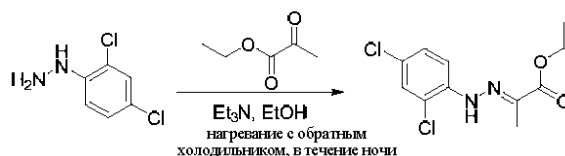
В колбе располагали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,50 экв.), DCM (20 мл) и трифосген (1,18 г, 3,97 ммоль, 0,50 экв.). Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (2,55 г, 19,7 ммоль, 2,50 экв.) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-1-карбоксилат (1,90 г, 7,91 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл), как описано в примере 6, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,58 г 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата (выход 46%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 435 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилата



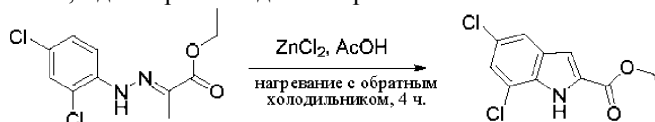
В колбу помещали 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилат (1,58 г, 3,64 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (15 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл), как описано в примере 9, стадия 5. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,15 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилата (неочищенный) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 335 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез этил-(E)-2-(2-(2,4-дихлорфенил)гидразинилиден)пропаноата



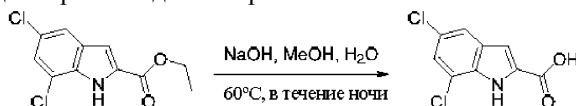
В колбу помещали (2,4-дихлорфенил)гидразин (10,0 г, 56,8 ммоль, 1,00 экв.), EtOH (50 мл), этил-2-оксoproпаноат (6,59 г, 56,8 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламин (5,74 г, 56,8 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,15 г этил-(E)-2-(2-(2,4-дихлорфенил)гидразинилиден)пропаноата (выход 31%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 275 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез этил-5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоксилата



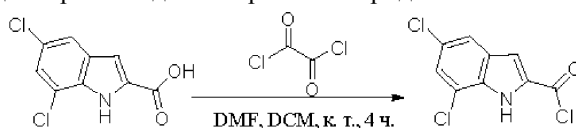
В 100-мл круглодонную колбу помещали этил-(E)-2-(2-(2,4-дихлорфенил)гидразинилиден)пропаноат (3,00 г, 10,9 ммоль, 1,00 экв.), AcOH (50 мл) и хлорид цинка (27,2 г, 200 ммоль, 18,3 экв.). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (200 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (3×10 мл) и высушивали с получением 2,30 г этил-5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоксилата (выход 82%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 258 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



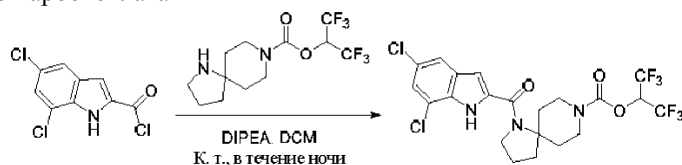
В 40-мл флакон помещали этил-5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоксилат (516 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (1 мл), воду (5 мл) и гидроксид натрия (120 мг, 3,00 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C. Раствор концентрировали до уменьшения его объема наполовину. Затем значение pH регулировали до 4-5 с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты (1 моль/л), что приводило к осаждению твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (3×10 мл) и высушивали с получением 294 мг 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (выход 64%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M-H]⁻.

Стадия 6. Синтез 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбонилхлорида



Во флакон помещали 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (230 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и оксалилхлорид (381 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли N,N-диметилформамид (0,05 мл) при 0°C, как описано в примере 16, стадия 3. Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 248 мг 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбонилхлорида (неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

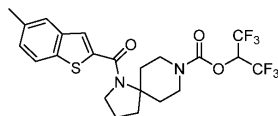


Во флакон помещали DCM (10 мл), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (334 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (258 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Добавляли 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбонилхлорид (248 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C, как описано в примере 16, стадия 4. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 60,9 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 11%) в виде светло-желтого твердого вещества.

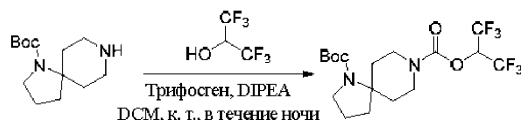
¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 9,48 (br, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,64 - 5,89 (m, 1H), 4,12 - 4,37 (m, 2H), 3,85 - 4,12 (m, 2H), 2,90 - 3,18 (m, 4H), 1,96 - 2,30 (m, 4H), 1,42 - 1,58 (m, 2H).

LCMS (ESI, масса/заряд): 546 [M+H]⁺.

Пример 17. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-метилбензо[*b*]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

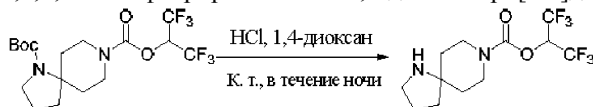


Стадия 1. Синтез 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата



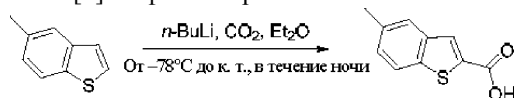
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,50 экв.), DCM (20 мл), трифосген (1,18 г, 3,97 ммоль, 0,50 экв.). Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (2,55 г, 19,7 ммоль, 2,50 экв.) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (1,90 г, 7,91 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл), как описано в примере 6, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,58 г 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилата (выход 46%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 435 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



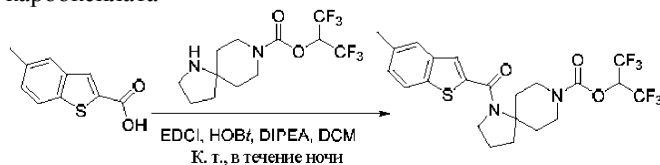
В колбу помещали 1-(трет-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1,8-дикарбоксилат (1,58 г, 3,64 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (15 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл), как описано в примере 9, стадия 5. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,15 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (неочищенный) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 335 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 5-метилбензо[*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу помещали 5-метил-1-бензотиофен (296 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.) и простой эфир (20 мл). Добавляли по каплям н-бутиллитий (2,0 мл, 5,00 ммоль, 2,50 экв., 2,5 М в гексане) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C и заполняли высушенным диоксидом углерода (получали с помощью бикарбоната натрия и концентрированной серной кислоты). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при -78°C и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли ледяную воду (20 мл) при 0°C и регулировали значение pH до 3-4 с помощью раствора хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Смесь экстрагировали с помощью простого эфира (3×20 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 91,0 мг 5-метилбензо[*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты (выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 191 [M-H]⁻.

Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5-метилбензо[*b*]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

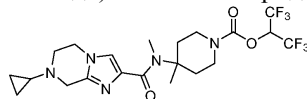


Во флакон помещали 5-метилбензо[*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту (91,0 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), N,N-диизопропилэтиламин (122 мг, 0,940 ммоль, 2,00 экв.), 1-гидроксибензотриазол (64,0 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (91,0 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (159 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл), как описано в примере 15, стадия 3. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 71,8 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5-метилбензо[*b*]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 30%) в виде белого

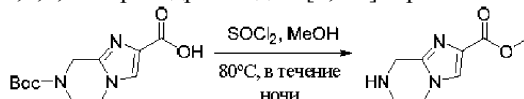
твёрдого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7.67 - 7.82 (m, 1H), 7.50 - 7.67 (m, 2H), 7.2 - 7.23 (m, 1H), 5.77 - 5.89 (m, 1H), 4.08 - 4.23 (m, 2H), 3.82 - 3.97 (m, 2H), 2.94 - 3.30 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 1.42 - 1.55 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 18. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

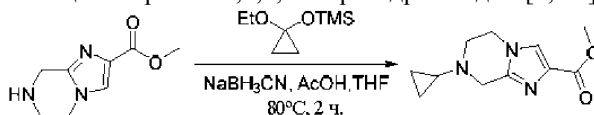


Стадия 1. Синтез метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксилата



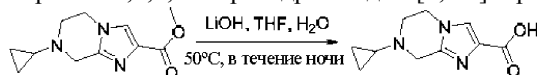
В колбу помещали MeOH (25 мл). Добавляли по каплям тионилхлорид (5 мл) при комнатной температуре. Добавляли 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоновую кислоту (2,50 г, 9,35 ммоль, 1,00 экв.), как описано в примере 14, стадия 3, с получением 2,16 г метил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксилата (неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез метил-7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксилата



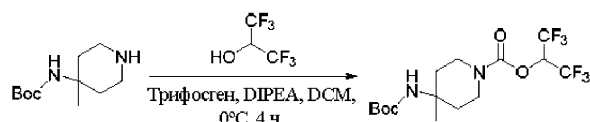
В колбу помещали метил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксилат (2,16 г, 11,9 ммоль, 1,00 экв.), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (7,27 г, 41,7 ммоль, 3,50 экв.), THF (25 мл), AcOH (7,16 г, 119 ммоль, 10,0 экв.) и цианоборогидрид натрия (2,26 г, 36,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C и гасили водой (25 мл), как описано в примере 2, стадия 1. Остаток хроматографировали с получением 2,00 г метил-7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксилата (выход 97% за две стадии) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Синтез 7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоновой кислоты



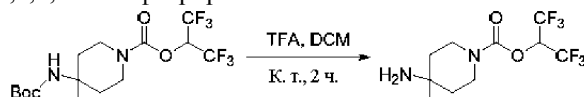
В колбу помещали метил-7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксилат (1,90 г, 8,59 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (1,03 г, 43,0 ммоль, 5,00 экв.), THF (16 мл) и воду (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C. Значение pH раствора регулировали до 5,0 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л), как описано в примере 3, стадия 2. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,10 г 7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоновой кислоты (неочищенная) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали трифосген (12,2 г, 41,1 ммоль, 1,50 экв.), DCM (50 мл), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (20,6 г, 122 ммоль, 4,50 экв.). Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (17,6 г, 136 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Добавляли трет-бутил-N-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (5,84 г, 27,2 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C и гасили водой (100 мл), как описано в примере 6, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 4,90 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 44%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

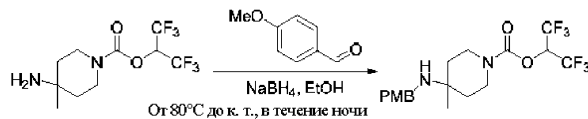
Стадия 5. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (5,83 г, 14,3 ммоль, 1,00 экв.), DCM (50 мл) и TFA (10 мл), как описано в

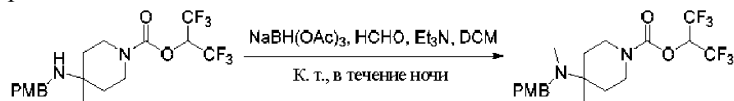
примере 1, стадия 1. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,40 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (количественный выход) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 309 [M+H]⁺.

Стадия 6. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((4-метоксибензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



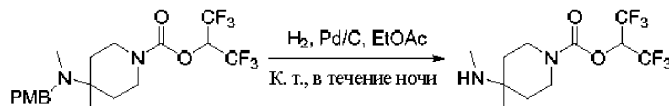
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (4,40 г, 14,3 ммоль, 1,00 экв.), 4-метоксибензальдегид (2,04 г, 15,0 ммоль, 1,05 экв.), EtOH (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли борогидрид натрия (1,63 г, 43,1 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,00 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((4-метоксибензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 49%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 429 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



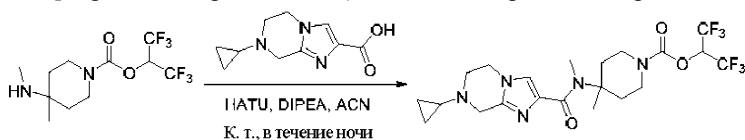
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((4-метоксибензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (3,00 г, 7,00 ммоль, 1,00 экв.), DCE (20 мл), триэтиламин (2,12 г, 21,0 ммоль, 3,00 экв.) и параформальдегид (2,10 г, 70,0 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (4,66 г, 22,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл), как описано в примере 12, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,70 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 87%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 443 [M+H]⁺.

Стадия 8. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (3,30 г, 7,46 ммоль, 1,00 экв.), EtOAc (30 мл) и палладий на угле (1,0 г), а также вводили водород. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,40 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (количественный выход) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 323 [M+H]⁺.

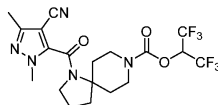
Стадия 9. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



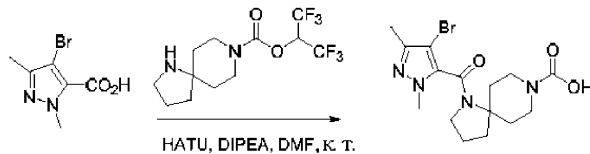
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (141 мг, 0,438 ммоль, 1,00 экв.), ACN (5 мл), N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (175 мг, 0,460 ммоль, 1,05 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (142 мг, 1,10 ммоль, 2,50 экв.) и 7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,483 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (5 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 11,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,32 (s, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,99 - 4,03 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 3,12 (m, 5H), 2,58 - 2,63 (m, 2H), 1,90 - 1,96 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 0,52 - 0,62 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 512 [M+H]⁺.

Пример 19. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4-циано-1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

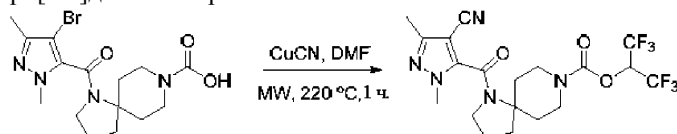


Стадия 1. Синтез 1-(4-бром-1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты



Во флакон помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (500 мг, 1,50 ммоль, 1,00 экв.), ACN (7,5 мл), 4-бром-1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (440 мг, 1,65 ммоль, 1,10 экв.), HATU (597 мг, 1,57 ммоль, 1,05 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (483 мг, 3,74 ммоль, 2,50 экв.). Флакон закрывали крышкой с резиновой мембраной и перемешивали его содержимое при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до объема, равного половине исходного объема, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидazo[1,2-a]пиазин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (804 мг, 92%). LCMS (ESI, масса/заряд): 584 [M+H]⁺.

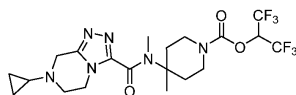
Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(4-циано-1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



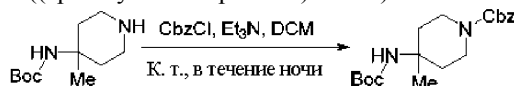
Во флакон для микроволновой обработки добавляли 1-(4-бром-1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоновую кислоту (170 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) и DMF (1,25 мл). Добавляли одной порцией цианид меди (142 мг, 1,59 ммоль, 5,00 экв.) и флакон закрывали крышкой и выдерживали в микроволновой печи при 220 °C в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с последующей обращенно-фазовой HPLC и лиофилизацией с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(4-циано-1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (75 мг, 49%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 5,81 - 5,70 (m, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 3,13 - 2,91 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,20 - 2,02 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 482 [M+H]⁺.

Пример 20. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-3-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

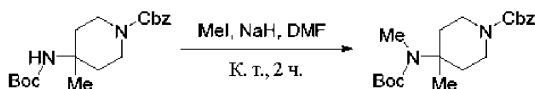


Стадия 1. Синтез бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



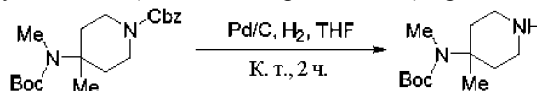
В колбу помещали бензилхлорформат (3,12 г, 18,3 ммоль, 1,30 экв.), трет-бутил-N-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (3,00 г, 14,0 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (4,25 г, 42,0 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,72 г бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 56%) в виде белого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 349 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



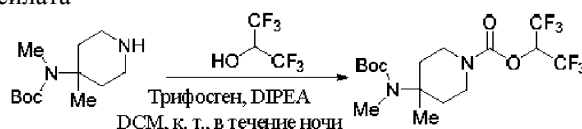
В колбу помещали бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (2,72 г, 7,81 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (20 мл). Добавляли гидрид натрия (60% в масле, 1,56 г, 39,1 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре и затем добавляли метилиодид (1,66 г, 11,7 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,00 г бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 71%) в виде белого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 363 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-метил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата



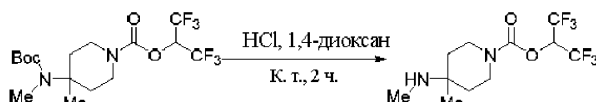
В колбу помещали бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,76 ммоль, 1,00 экв.), палладий на угле (100 мг) и THF (10 мл) в атмосфере водорода, как описано в примере 19, стадия 8, с получением 0,630 г трет-бутил-метил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (неочищенный) в виде белого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 229 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



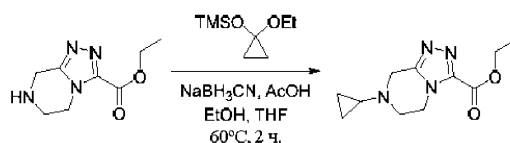
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (1,39 г, 8,27 ммоль, 3,00 экв.), трифосген (0,574 г, 1,93 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (20 мл). Затем добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (1,07 г, 8,28 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-метил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (0,630 г, 2,76 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл), как описано в примере 6, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,400 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 34%) в виде белого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 423 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата



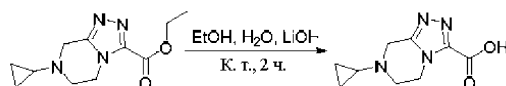
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,950 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл) и 1,4-диоксан (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 8, стадия 5, с получением 305 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (количественный выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 323 [M+H]⁺.

Стадия 6. Синтез этил-7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-3-карбоксилата



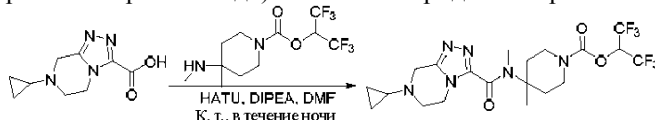
В колбу помещали этил-5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-карбоксилат (300 мг, 1,53 ммоль, 1,00 экв.), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (799 мг, 4,58 ммоль, 3,00 экв.), цианоборогидрид натрия (289 мг, 4,60 ммоль, 3,00 экв.), уксусную кислоту (918 мг, 15,3 ммоль, 10,0 экв.), EtOH (5 мл) и THF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 60°C и гасили водой (10 мл), как описано в примере 2, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 217 мг этил-7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-карбоксилата (выход 60%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 237 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез 7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-карбоновой кислоты



В колбу помещали этил-7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-карбоксилат (217 мг, 0,920 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (66,2 мг, 2,76 ммоль, 3,00 экв.), EtOH (5 мл) и воду (1 мл), как описано в примере 3, стадия 2, с получением 191 мг 7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-карбоновой кислоты (неочищенная) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 209 [M+H]⁺.

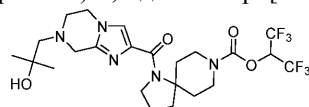
Стадия 8. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



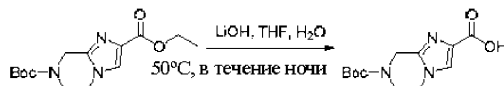
В колбу помещали 7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-карбоновую кислоту (191 мг, 0,920 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (295 мг, 0,920 ммоль, 1,00 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (523 мг, 1,38 ммоль, 1,50 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (356 мг, 2,75 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой HPLC с получением 176,1 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 37%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 6,05 - 6,21 (m, 1H), 4,12 - 4,23 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,70 - 3,83 (m, 2H), 3,31 - 3,51 (m, 2H), 3,03 - 3,21 (m, 5H), 2,54 - 2,71 (m, 2H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 1,70 - 1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,58 - 0,69 (m, 2H), 0,49 - 0,58 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 513 [M+H]⁺.

Пример 21. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбонил)-1,8-дизаспириро[4.5]декан-8-карбоксилат

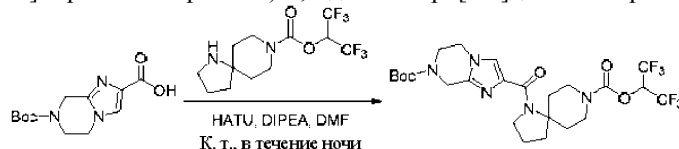


Стадия 1. Синтез 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоновой кислоты



В колбу помещали 7-(трет-бутил)-2-этил-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-2,7(8H)-дикарбоксилат (600 мг, 2,03 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (244 мг, 10,2 ммоль, 5,00 экв.), THF (8,0 мл) и воду (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Значение pH раствора регулировали до 5 с помощью хлористоводородной кислоты (1,0 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (5×20 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 450 мг 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоновой кислоты (выход 83%). LCMS (ESI, масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

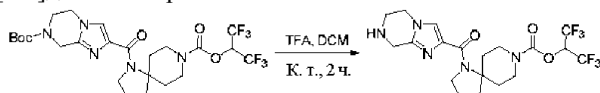
Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбонил)-1,8-дизаспириро[4.5]декан-8-карбоксилата



В колбу помещали 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоновую кислоту (140 мг, 0,524 ммоль, 1,00 экв.), HATU (299 мг, 0,786 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (203 мг, 1,57 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дизаспириро[4.5]декан-8-карбоксилата (263 мг, 0,786 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 260 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбонил)-1,8-дизаспириро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 85%).

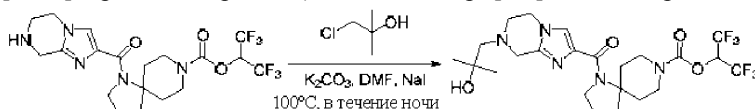
LCMS (ESI, масса/заряд): 584 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (260 мг, 0,446 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (5 мл). Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,0 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 215 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (количественный выход). LCMS (ESI, масса/заряд): 484 [M+H]⁺.

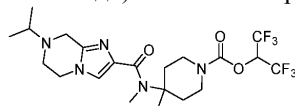
Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



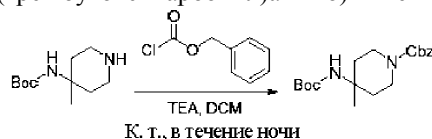
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (175 мг, 0,362 ммоль, 1,00 экв.), 1-хлор-2-метилпропан-2-ол (156 мг, 1,45 ммоль, 4,00 экв.), карбонат калия (150 мг, 1,09 ммоль, 3,00 экв.), йодид натрия (163 мг, 1,09 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 26,2 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 13%).

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,43 (s, 1H), 5,82 - 5,73 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,24 - 2,96 (m, 6H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,25 (s, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 556 [M+H]⁺.

Пример 22. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-изопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

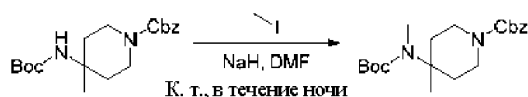


Стадия 1. Синтез бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали трет-бутил-N-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (3,00 г, 14,0 ммоль, 1,00 экв.), бензилхлорформиат (2,88 г, 16,8 ммоль, 1,20 экв.) и DCM (30 мл). Добавляли по каплям триэтиламин (4,25 г, 43,0 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре перед гашением водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,24 г бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 66%). LCMS (ESI, масса/заряд): 349 [M+H]⁺.

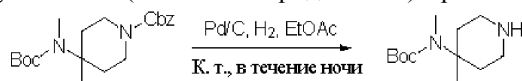
Стадия 2. Синтез бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (3,24 г, 4,00 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (35 мл). Добавляли гидрид натрия (1,12 г, 27,9 ммоль, 3,00 экв., 60% в минеральном масле) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C перед добавлением йодметана (1,98 г, 14,0 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной

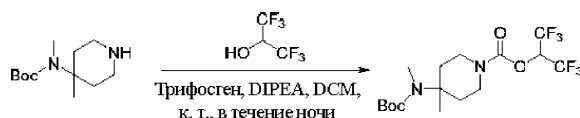
температуре и гасили водой (40 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,00 г бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 59%). LCMS (ESI, масса/заряд): 363 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-метил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата



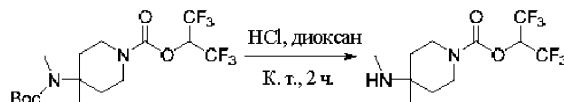
В колбу помещали бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (4,00 г, 11,0 ммоль, 1,00 экв.), палладий (10% на активированном угле, 1,80 г) и EtOAc (40 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм.) и оставляли в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,16 г трет-бутил-метил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (выход 86%). LCMS (ESI, масса/заряд): 229 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



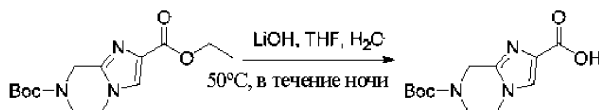
В колбу помещали трифосген (1,41 г, 4,74 ммоль, 0,50 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (3,18 г, 18,9 ммоль, 2,00 экв.) и DCM (25 мл). Добавляли по каплям DIPEA (4,89 г, 37,9 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед добавлением трет-бутил-метил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (2,16 г, 9,47 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,8 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 70%). LCMS (ESI, масса/заряд): 423 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата



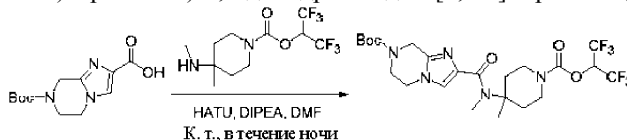
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,14 г, 0,900 ммоль, 1,00 экв.), концентрированный водный раствор HCl (2,0 мл) и 1,4-диоксан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 868 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (количественный выход). LCMS (ESI, масса/заряд): 323 [M+H]⁺.

Стадия 6. Синтез 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты



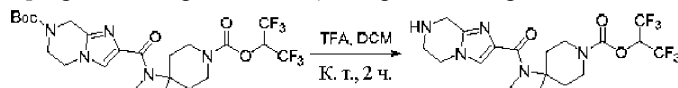
В колбу помещали 7-(трет-бутил)-2-этил-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-2,7(8H)-дикарбоксилат (600 мг, 2,03 ммоль, 1,00 экв.), LiOH (244 мг, 10,2 ммоль, 5,00 экв.), THF (8 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Значение pH раствора регулировали до 5 с помощью HCl (1,0 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (5×20 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 480 мг 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты (выход 88%). LCMS (ESI, масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-2-((1-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8H)-карбоксилата



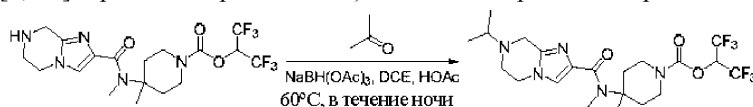
В колбу помещали 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновую кислоту (480 мг, 1,80 ммоль, 1,00 экв.), HATU (1,02 г, 2,70 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (696 мг, 5,39 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (868 мг, 2,70 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (5×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 750 мг трет-бутил-2-((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-карбоксилата (выход 88%). LCMS (ESI, масса/заряд): 572 [M+H]⁺.

Стадия 8. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали трет-бутил-2-((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-карбоксилат (750 мг, 0,525 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли по каплям TFA (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли с помощью DCM (20 мл) и значение pH раствора регулировали до 8,0 с помощью насыщенного NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (выход 65%). LCMS (ESI, масса/заряд): 472 [M+H]⁺.

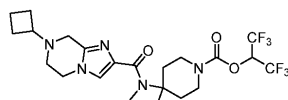
Стадия 9. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-изопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



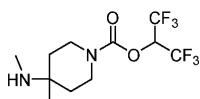
Во флакон помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (80,0 мг, 0,170 ммоль, 1,00 экв.), пропан-2-он (49,2 мг, 0,849 ммоль, 5,00 экв.), DCE (2 мл) и HOAc (163 мг, 2,71 ммоль, 1,60 экв.). Смесь перемешивали в течение 90 мин при 60°C и охлаждали до комнатной температуры перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (90,0 мг, 0,425 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (5 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем и неочищенный продукт (50 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 6,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-изопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 7%).

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,34 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,02 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 3H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,6 Гц, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 514 [M+H]⁺.

Пример 23. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклобутил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат



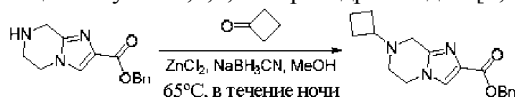
Стадия 1. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали с применением способов, описанных в примере 22, стадии 1-5, с применением трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата на стадии 1 с получением 868 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (количественно).

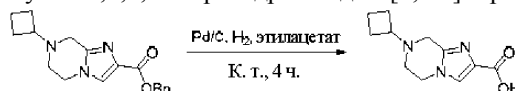
ный выход). LCMS (ESI, масса/заряд): 323 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез бензил-7-циклобутил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата



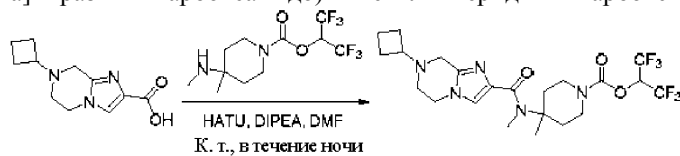
В колбу помещали бензил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (300 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.), цикlobутанон (817 мг, 11,7 ммоль, 10,0 экв.), хлорид цинка (238 мг, 1,75 ммоль, 1,50 экв.), цианоборогидрид натрия (221 мг, 3,52 ммоль, 3,00 экв.) и MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 250 мг бензил бензил-7-циклобутил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата (выход 69%). LCMS (ESI, масса/заряд): 312 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 7-циклобутил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты



В колбу помещали бензил-7-циклобутил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (230 мг, 0,740 ммоль, 1,00 экв.), 10% палладия на активированном угле (120 мг). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 155 мг 7-циклобутил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты (выход 95%). LCMS (ESI, масса/заряд): 222 [M+H]⁺.

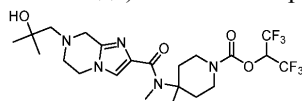
Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклобутил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



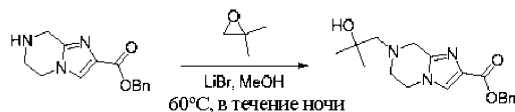
В колбу помещали 7-циклобутил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновую кислоту (155 мг, 0,701 ммоль, 1,10 экв.), HATU (266 мг, 0,701 ммоль, 1,10 экв.), DIPEA (271 мг, 2,10 ммоль, 3,30 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (205 мг, 0,637 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 93,8 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклобутил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 28%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,34 (s, 1H), 5,77 - 5,73 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,76 - 3,74 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,64 - 2,61 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 4H), 1,47 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 526 [M+H]⁺.

Пример 24. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат



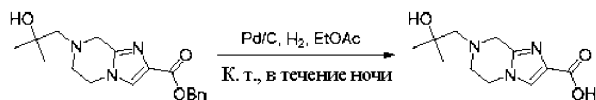
Стадия 1. Синтез бензил-7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата



В колбу помещали бензил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (300 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.), 2,2-диметилоксиран (420 мг, 5,82 ммоль, 5,00 экв.), бромид лития (254 мг, 2,92 ммоль, 2,50 экв.) и MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и кон-

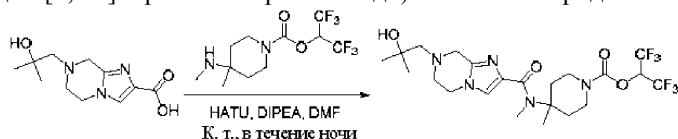
центрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 150 мг бензил-7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата (выход 39%). LCMS (ESI, масса/заряд): 330 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты



В колбу помещали 7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (130 мг, 0,395 ммоль, 1,00 экв.), 10% палладия на активированном угле (65 мг) и EtOAc (5 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и отфильтровывали твердые вещества. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 90,0 мг 7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты (выход 95%). LCMS (ESI, масса/заряд): 240 [M+H]⁺.

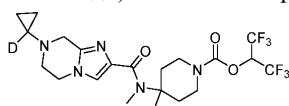
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



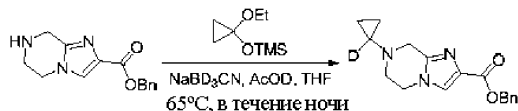
В колбу помещали 7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновую кислоту (90,0 мг, 0,376 ммоль, 1,00 экв.), HATU (143 мг, 0,376 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (146 мг, 1,13 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (получен как описано в примере 23, стадия 1; 146 мг, 0,453 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 41,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-[N-метил-7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-амидо]пиперидин-1-карбоксилата (выход 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,37 (s, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,76 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 544 [M+H]⁺.

Пример 25. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-(циклопропил-1-d)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

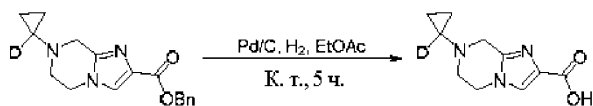


Стадия 1. Синтез бензил-7-(циклопропил-1-d)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата



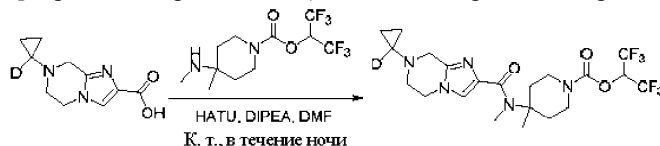
В колбу помещали бензил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (196 мг, 0,763 ммоль, 1,00 экв.), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (398 мг, 2,28 ммоль, 3,00 экв.), уксусную кислоту-d₄ (465 мг, 7,62 ммоль, 10,0 экв.), цианобордейтерид натрия (151 мг, 2,29 ммоль, 3,00 экв.) и THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 120 мг бензил-7-(циклопропил-1-d)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата (выход 53%). LCMS (ESI, масса/заряд): 299 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-(циклопропил-1-d)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты



В колбу помещали бензил-7-(циклопропил-1-d)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксилат (120 мг, 0,403 ммоль, 1,00 экв.), палладий на угле (150 мг) и EtOAc (10 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 60,0 мг 7-(циклопропил-1-d)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоновой кислоты (выход 72%). LCMS (ESI, масса/заряд): 209 [M+H]⁺.

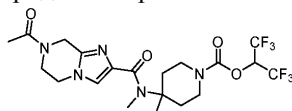
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-(циклопропил-1-d)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



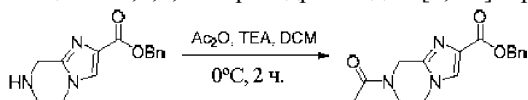
В колбу помещали 7-(циклопропил-1-d)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоновую кислоту (90,0 мг, 0,432 ммоль, 1,00 экв.), HATU (164 мг, 0,432 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (167 мг, 1,29 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (получен как описано в примере 23, стадия 1; 153 мг, 0,475 ммоль, 1,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 51,0 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-(циклопропил-1-d)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,34 (s, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 0,61 - 0,58 (m, 2H), 0,55 - 0,51 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 513 [M+H]⁺.

Пример 26. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-ацетил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

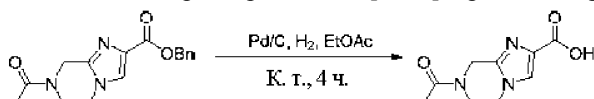


Стадия 1. Синтез бензил-7-ацетил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксилата



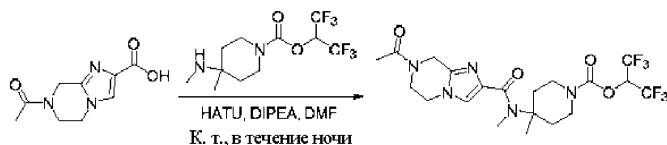
В колбу помещали бензил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксилат (1,50 г, 5,83 ммоль, 1,00 экв.), TEA (2,95 г, 29,2 ммоль, 5,00 экв.) и DCM (20 мл). Добавляли по каплям уксусный ангидрид (893 мг, 8,75 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C, прежде чем погасить водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,50 г бензил-7-ацетил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксилата (выход 85%). LCMS (ESI, масса/заряд): 300 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-ацетил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоновой кислоты



В колбу помещали бензил-7-ацетил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксилат (600 мг, 1,93 ммоль, 1,00 экв.), 10% палладия на активированном угле (300 мг) и EtOAc (10 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре перед отфильтровыванием твердых веществ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг 7-ацетил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоновой кислоты (выход 47%). LCMS (ESI, масса/заряд): 210 [M+H]⁺.

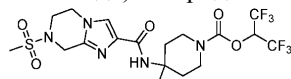
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-ацетил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



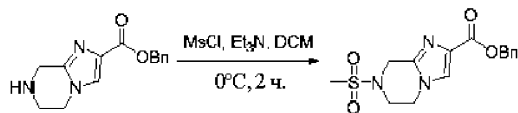
В колбу помещали 7-ацетил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,478 ммоль, 1,10 экв.), HATU (182 мг, 0,478 ммоль, 1,10 экв.), DIPEA (168 мг, 1,30 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,435 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (250 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 34,2 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-ацетил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40 (s, 1H), 5,78 - 5,75 (m, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 2H), 4,10 - 3,90 (m, 4H), 3,77 - 3,74 (m, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,24 - 2,22 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,44 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 514 [M+H]⁺.

Пример 27. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат

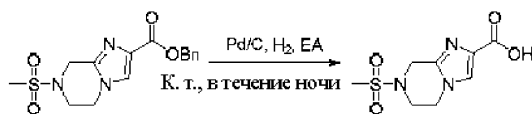


Стадия 1. Синтез бензил-7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата



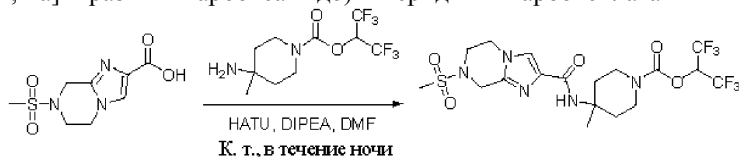
В колбу помещали бензил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (200 мг, 0,778 ммоль, 1,00 экв.), TEA (236 мг, 2,33 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли по каплям метансульфонилхлорид (134 мг, 1,17 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 200 мг бензил-7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата (выход 77%). LCMS (ESI, масса/заряд): 336 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты



В колбу помещали бензил-7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (200 мг, 0,597 ммоль, 1,00 экв.), палладированный уголь (200 мг) и EtOAc (10 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и твердые вещества отфильтровывали и удаляли. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг 7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты (выход 68%). LCMS (ESI, масса/заряд): 246 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата

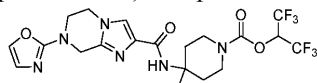


В колбу помещали 7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,408 ммоль, 1,00 экв.), HATU (155 мг, 0,408 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (158 мг, 1,22 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (138 мг, 0,449

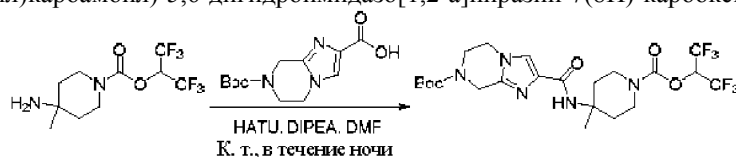
ммоль, 1,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 135,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (выход 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 6,89 (br, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,79 - 3,77 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,38 - 2,34 (m, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,53 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 536 [M+H]⁺.

Пример 28. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(оксазол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат

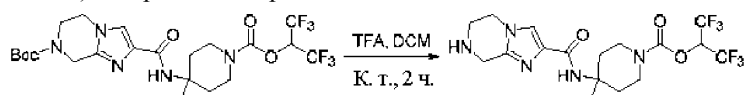


Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-карбоксилата



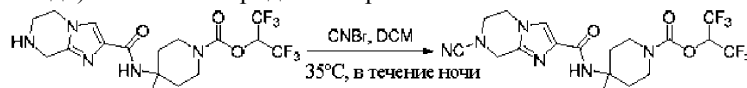
В колбу помещали 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоновую кислоту (500 мг, 1,87 ммоль, 1,00 экв., получена как описано в примере 22, стадия 6), HATU (712 мг, 1,87 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (725 мг, 5,62 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (577 мг, 1,87 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 910 мг трет-бутил-2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-карбоксилата (выход 87%). LCMS (ESI, масса/заряд): 558 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали трет-бутил-2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-карбоксилат (910 мг, 1,63 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт растворяли с помощью DCM (20 мл). Значение pH раствора регулировали до 8,0 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 610 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (выход 82%). LCMS (ESI, масса/заряд): 458 [M+H]⁺.

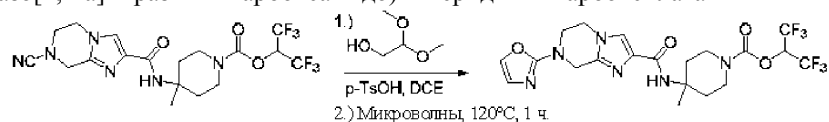
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циано-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (610 мг, 1,33 ммоль, 1,00 экв.), цианогенбромид (424 мг, 4,00 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 35°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с

силикагелем с получением 500 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циано-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 78%). LCMS (ESI, масса/заряд): 483 [M+H]⁺.

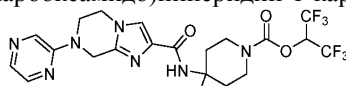
Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(оксазол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата



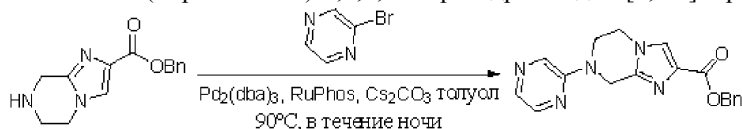
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циано-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (160 мг, 0,332 ммоль, 1,00 экв.), 4-метилбензол-1-сульфоновую кислоту (171 мг, 0,996 ммоль, 3,00 экв.) и DCE (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед добавлением 2,2-диметоксиэтан-1-ола (352 мг, 3,32 ммоль, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и водой (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли с помощью DCE (5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 120°C (микроволновая печь) и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (120 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 28,0 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(оксазол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (выход 16%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,90 - 6,89 (m, 2H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,39 - 2,36 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,53 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 525 [M+H]⁺.

Пример 29. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(пирозин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат

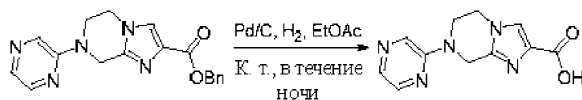


Стадия 1. Синтез бензил-7-(пирозин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата



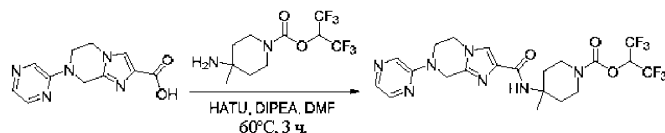
В колбу помещали бензил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (200 мг, 0,778 ммоль, 1,00 экв.), 2-бромпирозин (149 мг, 0,934 ммоль, 1,20 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (35,6 мг, 0,0389 ммоль, 0,05 экв.), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (72,7 мг, 0,156 ммоль, 0,20 экв.), карбонат цезия (761 мг, 2,34 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 180 мг бензил-7-(пирозин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата (выход 69%). LCMS (ESI, масса/заряд): 336 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-(пирозин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты



В колбу помещали бензил-7-(пирозин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (180 мг, 0,537 ммоль, 1,00 экв.), 10% палладия на активированном угле (180 мл) и EtOAc (10 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и твердые вещества отфильтровывали и удаляли. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 105 мг 7-(пирозин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновой кислоты (выход 80%). LCMS (ESI, масса/заряд): 246 [M+H]⁺.

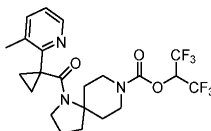
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(пирозин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата



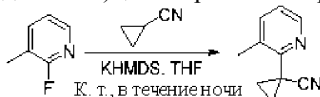
В колбу помещали 7-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоновую кислоту (105 мг, 0,428 ммоль, 1,00 экв.), HATU (163 мг, 0,428 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (166 мг, 1,28 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (158 мг, 0,514 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 25,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (выход 11%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,91 (br, 1H), 5,80 - 5,75 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,41 - 3,31 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,54 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 536 [M+H]⁺.

Пример 30. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(3-метилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

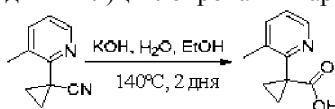


Стадия 1. Синтез 1-(3-метилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила



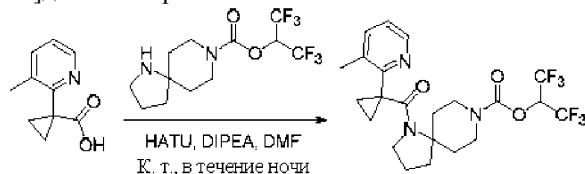
В колбу помещали циклопропанкарбонитрил (1,00 г, 14,9 ммоль, 1,50 экв.) и THF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1 М в THF, 12,0 мл, 12,0 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч перед добавлением 2-фтор-3-метилпиридина (1,11 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,510 г 1-(3-метилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (выход 32%). LCMS (ESI, масса/заряд): 159 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-(3-метилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



В колбу помещали 1-(3-метилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрил (0,510 г, 3,22 ммоль, 1,00 экв.), EtOH (10 мл), воду (5 мл) и KOH (5,42 г, 96,6 ммоль, 30,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при 140°C и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли с помощью ACN (30 мл) и твердые вещества отфильтровывали и удаляли. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 0,400 г 1-(3-метилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (неочищенная). LCMS (ESI, масса/заряд): 178 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(3-метилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

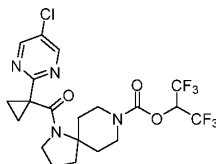


В колбу помещали 1-(3-метилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (200 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.), HATU (644 мг, 1,69 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (437 мг, 3,38 ммоль, 3,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (415 мг, 1,24 ммоль, 1,10 экв.) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

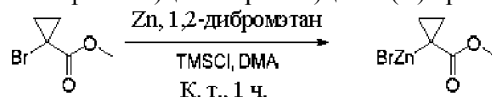
пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением 125,8 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(3-метилпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 16%).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,36 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 1H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 4,26 - 4,05 (m, 2H), 3,18 - 2,81 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,53 - 1,20 (m, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 31. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

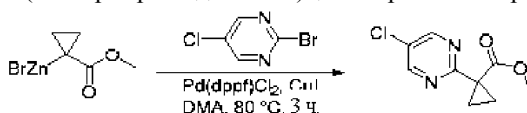


Стадия 1. Синтез (1-(метоксикарбонил)циклопропил)цинка(II) бромида



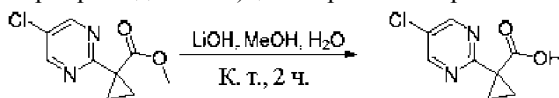
Во флакон, оснащенный магнитной мешалкой и продутый азотом, помещали цинковую пыль (0,813 г, 12,7 ммоль, 2,00 экв.) и DMA (10 мл). Медленно добавляли 1,2-дибромэтан (0,236 г, 1,27 ммоль, 0,20 экв.) с последующим добавлением хлортриметилсилана (0,137 г, 1,27 ммоль, 0,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре перед добавлением по каплям метил-1-бромциклопропан-1-карбоксилата (1,69 г, 9,44 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре с получением 0,80 М раствора (1-(метоксикарбонил)циклопропил)цинка(II) бромида, подлежащего применению неочищенным.

Стадия 2. Синтез метил-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилата



В колбу помещали 2-бром-5-хлорпиримидин (900 мг, 4,65 ммоль, 1,00 экв.), (1-(метоксикарбонил)циклопропил)цинка(II) бромид (8,70 мл, 0,80 М в DMA, 6,96 ммоль, 1,50 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (335 мг, 0,460 ммоль, 0,10 экв.), меди(I) йодид (89,1 мг, 0,470 ммоль, 0,10 экв.) и DMA (5 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80 °C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 760 мг метил-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилата (выход 77%). LCMS (ESI, масса/заряд): 213 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Синтез 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



В колбу помещали метил-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат (212 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), LiOH (72,0 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.), MeOH (3 мл) и воду (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 198 мг 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (неочищенная). LCMS (ESI, масса/заряд): 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

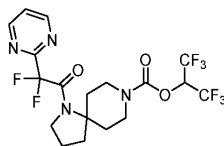


В колбу помещали 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (59,4 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (100 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.), HATU (171 мг, 0,450 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (116 мг, 0,900 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентриро-

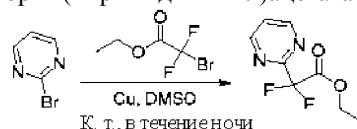
вали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением 75,7 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 49%).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,57 (s, 2H), 5,89 - 5,69 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,46 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,09 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,40 (m, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)ацетил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

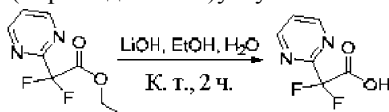


Стадия 1. Синтез этил-2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)ацетата



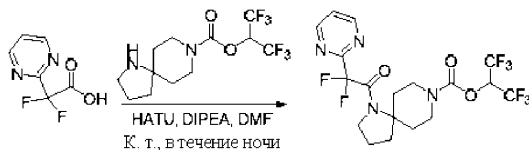
В колбу помещали этил-2-бром-2,2-дифторацетат (2,56 г, 12,6 ммоль, 2,00 экв.), медь (1,62 г, 25,3 ммоль, 4,00 экв.) и DMSO (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре перед добавлением 2-бромпиримидина (1,00 г, 6,29 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,550 г этил-2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)ацетата (выход 43%). LCMS (ESI, масса/заряд): 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез 2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)уксусной кислоты



В колбу помещали этил-2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)ацетат (202 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (72,0 мг, 3,01 ммоль, 3,00 экв.), EtOH (3 мл) и воду (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 174 мг 2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (неочищенная). LCMS (ESI, масса/заряд): 175 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

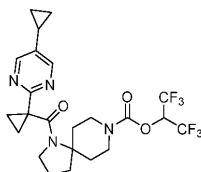
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)ацетил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



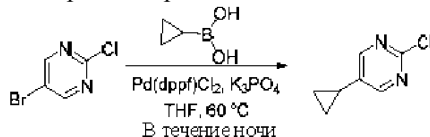
В колбу помещали 2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)уксусную кислоту (45,0 мг, 0,260 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (86,4 мг, 0,260 ммоль, 1,00 экв.), HATU (147 мг, 0,390 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (100 мг, 0,770 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением 61,4 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2,2-дифтор-2-(пиримидин-2-ил)ацетил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 48%).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,89 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 7,48 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 4,31 - 4,08 (m, 2H), 3,73 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 4H), 2,15 - 1,82 (m, 4H), 1,58 - 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 33. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-циклопропилпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

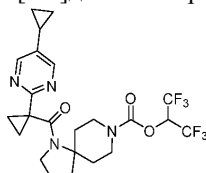


Стадия 1. Синтез 2-хлор-5-циклопропилпиридина



В колбу помещали 5-бром-2-хлорпиридин (1,93 г, 9,98 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилбороновую кислоту (947 мг, 11,0 ммоль, 1,10 экв.), фосфат калия (6,36 г, 30,0 ммоль, 3,00 экв.) и THF (30 мл). Добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (1,46 г, 1,99 ммоль, 0,200 экв.) в атмосфере азота и полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×40 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 500 мг 2-хлор-5-циклопропилпиридина (выход 32%). LCMS (ESI, масса/заряд): 155 [M+H]⁺.

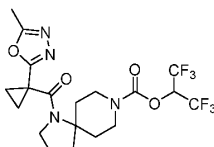
Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



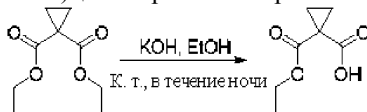
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 31, стадии 1-4, с применением метил-1-бромциклопропан-1-карбоксилата на стадии 1 и 2-хлор-5-циклопропилпиридина на стадии 2 с получением 61,6 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,40 (s, 2H), 6,24 - 6,09 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,20 - 2,96 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 4H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 521 [M+H]⁺.

Пример 34. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

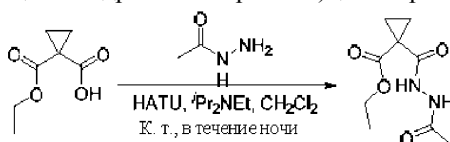


Стадия 1. Синтез 1-(этоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



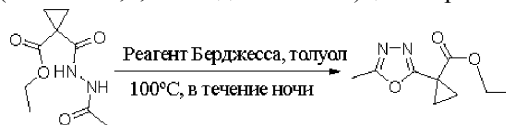
В колбу помещали диэтил-циклопропан-1,1-дикарбоксилат (10,0 г, 53,7 ммоль, 1,00 экв.), KOH (3,00 г, 53,7 ммоль, 1,00 экв.) и EtOH (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (100 мл) и экстрагировали с помощью диэтилового эфира (2×50 мл). Значение pH водного слоя регулировали до 4 с помощью водного раствора HCl (1 М) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,60 г 1-(этоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (неочищенная). LCMS (ESI, масса/заряд): 159 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез этил-1-(2-ацетилгидразин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоксилата



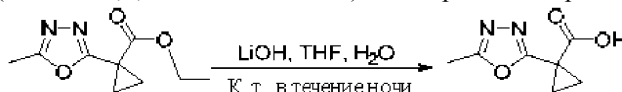
В колбу помещали 1-(этоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (6,60 г, 40,0 ммоль, 1,00 экв.), HATU (22,8 г, 60,0 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (15,5 г, 120 ммоль, 3,00 экв.), ацетогидразид (2,96 г, 40,0 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (60 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем перекристаллизации с получением 4,77 г этил-1-(2-ацетилгидразин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоксилата (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 215 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез этил-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксилата



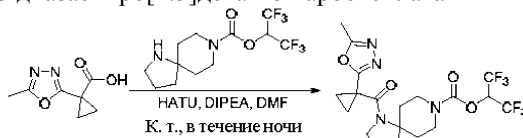
В колбу помещали этил-1-(2-ацетилгидразин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоксилат (3,00 г, 14,0 ммоль, 1,00 экв.), реагент Берджесса (10,0 г, 42,0 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,80 г этил-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксилата (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 197 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



Во флакон помещали этил-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат (1,20 г, 6,12 ммоль, 1,00 экв.), LiOH (0,441 г, 18,4 ммоль, 3,00 экв.), THF (10 мл) и воду (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. pH остатка регулировали до 5 с помощью водного раствора HCl (1 М) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,40 г 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (неочищенная). LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

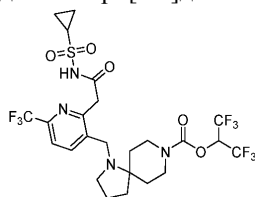
Стадия 5. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



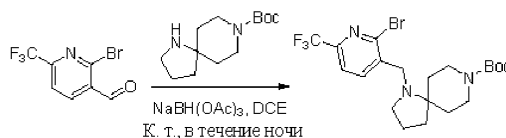
Во флакон помещали 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (76,0 мг, 0,450 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (150 мг, 0,450 ммоль, 1,00 экв.), HATU (256 мг, 0,675 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (174 мг, 1,35 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением 27,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 5,80 - 5,70 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 4H), 1,48 - 1,30 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 485 [M+H]⁺.

Пример 35. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((2-(2-(циклопропансульфонамидо)-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

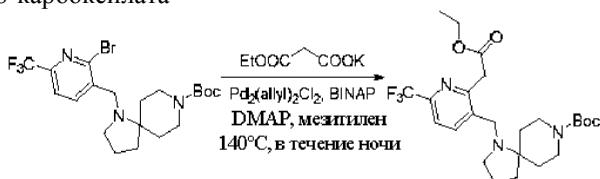


Стадия 1. Синтез трет-бутил-1-((2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



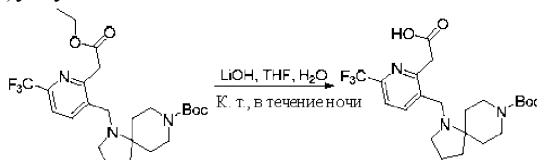
В колбу помещали 2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-карбальдегид (1,00 г, 3,94 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,23 г, 5,12 ммоль, 1,30 экв.) и DCE (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. перед добавлением триацетоксиборогидрида натрия (2,52 г, 11,9 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,00 г трет-бутил-1-((2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 53%). LCMS (ESI, масса/заряд): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-1-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



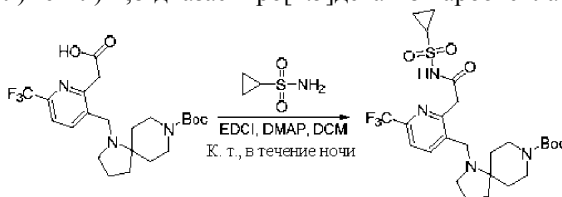
В колбу помещали трет-бутил-1-((2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1000 мг, 2,09 ммоль, 1,00 экв.), мезитилен (8 мл), 1-этил-3-калийпропандиоат (1430 мг, 8,40 ммоль, 4,00 экв.), димер хлорида аллилпалладия (77,0 мг, 0,0840 ммоль, 0,04 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (392 мг, 0,630 ммоль, 0,30 экв.) и DMAP (64,0 мг, 0,520 ммоль, 0,25 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 140°C и гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×80 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 240 мг трет-бутил-1-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 24%). LCMS (ESI, масса/заряд): 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Синтез 2-(3-((8-(трет-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)уксусной кислоты



В колбу помещали трет-бутил-1-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (230 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.), LiOH (57,0 мг, 2,38 ммоль, 5,00 экв.), THF (5 мл) и воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора регулировали до 5 с помощью водного раствора HCl (1 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг 2-(3-((8-(трет-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (выход 92%). LCMS (ESI, масса/заряд): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

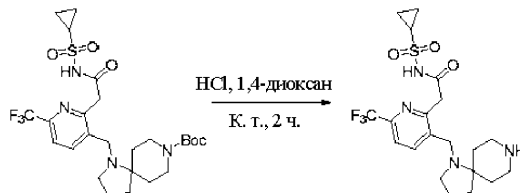
Стадия 4. Синтез трет-бутил-1-((2-(2-(циклопропансульфонамидо)-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В колбу помещали 2-(3-((8-(трет-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)уксусную кислоту (200 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.), циклопропансульфонамид (106 мг, 0,870 ммоль, 2,00 экв.), EDCI (252 мг, 1,31 ммоль, 3,00 экв.), DMAP (107 мг, 0,880 ммоль, 2,00 экв.) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл) и органические

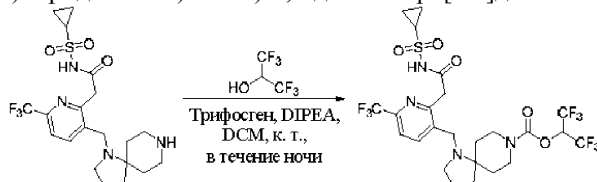
слои объединяли, промывали соевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 50 мг трет-бутил-1-((2-(2-(циклопропансульфонамидо)-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 20%). LCMS (ESI, масса/заряд): 561 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 2-(3-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(циклопропилсульфонил)ацетамида



В колбу помещали трет-бутил-1-((2-(2-(циклопропансульфонамидо)-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (50,0 мг, 0,0900 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную HCl (2 мл) и 1,4-диоксан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 41,0 мг 2-(3-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(циклопропилсульфонил)ацетамида (количественный выход). LCMS (ESI, масса/заряд): 461 [M+H]⁺.

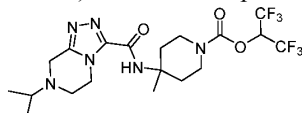
Стадия 6. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((2-(2-(циклопропансульфонамидо)-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



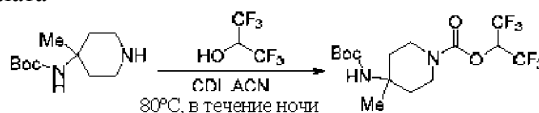
В круглодонную колбу помещали трифосген (13,0 мг, 0,040 ммоль, 0,50 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (30,0 мг, 0,180 ммоль, 2,00 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли по каплям DIPEA (34,0 мг, 0,260 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением 2-(3-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(циклопропилсульфонил)ацетамида (41,0 мг, 0,090 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищали посредством препаративной HPLC с получением 4,7 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((2-(2-(циклопропансульфонамидо)-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 8%).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,72 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 6,13 - 6,12 (m, 1H), 4,24 - 4,68 (m, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,02 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,31 - 2,05 (m, 4H), 1,77 - 1,31 (m, 6H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 1,02 - 1,95 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 655 [M+H]⁺.

Пример 36. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-3-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат



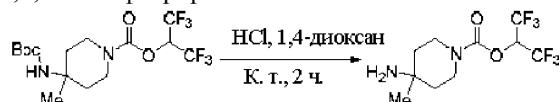
Стадия 1. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали трет-бутил-N-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (8,00 г, 37,3 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (75,4 г, 449 ммоль, 12,0 экв.), N,N-карбонилдимидазол (9,08 г, 56,0 ммоль, 1,50 экв.) и ACN (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 48 часов при 80°C и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 11,4 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата

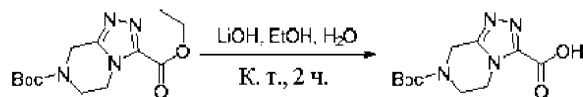
(выход 75%). LCMS (ESI, масса/заряд): 409 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



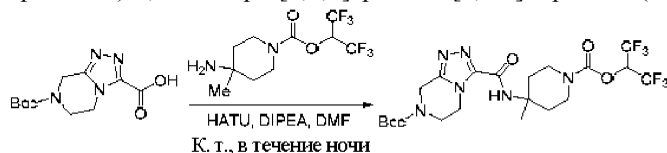
В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (4,12 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную HCl (4 мл) и 1,4-диоксан (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали под давлением с получением 3,11 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (количественный выход). LCMS (ESI, масса/заряд): 309 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоновой кислоты



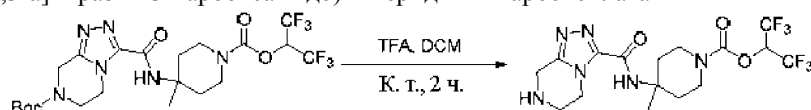
В колбу помещали 7-(трет-бутил)-3-этил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3,7(8Н)-дикарбоксилат (3,00 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.), LiOH (1,21 г, 30,3 ммоль, 3,00 экв.), EtOH (20 мл) и воду (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,70 г 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (неочищенная). LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-3-((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилата



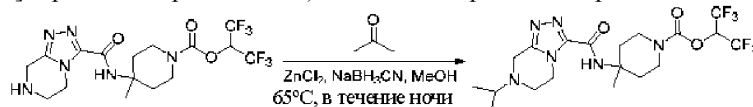
В колбу помещали 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (2,70 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (3,11 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.), HATU (5,76 г, 15,2 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (5,21 г, 40,4 ммоль, 4,00 экв.) и DMF (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 4,33 г трет-бутил-3-((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилата (выход 77%). LCMS (ESI, масса/заряд): 559 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата



Во флакон помещали трет-бутил-3-((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат (1,00 г, 1,79 ммоль, 1,00 экв.), TFA (3 мл) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,553 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (неочищенный). LCMS (ESI, масса/заряд): 459 [M+H]⁺.

Стадия 6. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата

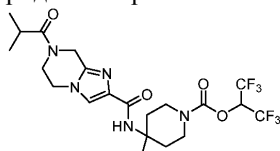


Во флакон помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,218 ммоль, 1,00 экв.), пропан-2-он (126 мг, 2,18 ммоль, 10,00 экв.), хлорцинк (44,5 мг, 0,327 ммоль, 1,50 экв.), MeOH (15 мл) и цианоборогидрид натрия (41,2 мг, 0,654 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C, гасили водой (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Органические слои

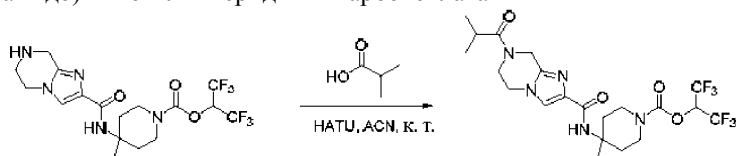
объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением 75,6 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 69%).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 6,22 - 6,01 (m, 1H), 4,35 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 3,51 - 3,32 (m, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 3H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,15 (t, J=6,5 Гц, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 501 [M+H]⁺.

Пример 37. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-изобутирил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат



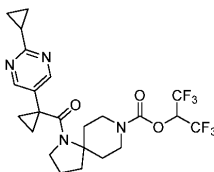
Стадия 1. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-изобутирил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



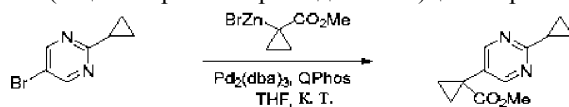
Во флакон помещали [2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)этил]-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбониламино)пиперидин-1-карбоксилат (75 мг, 0,16 ммоль, пример 28), ACN (0,75 мл) и HATU (71,7 мг, 0,19 ммоль) перед добавлением 2-метилпропановой кислоты (22,8 мкл, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) соответственно. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 79 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-изобутирил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (выход 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,74 (гепт., J=6,2 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-4,20 (m, 6H), 3,25-3,40 (m, 2H), 2,84 (гепт., J=6,9 Гц, 1H), 2,34 (d, J=13,8 Гц, 2H), 1,57-1,77 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,6 Гц, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 528 [M+H]⁺.

Пример 38. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дизаспиرو[4.5]декан-8-карбоксилат



Стадия 1. Синтез метил-1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата

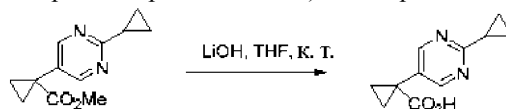


В колбу помещали цинковую пыль (50 г) и HCl (100 мл, 0,1 М). Суспензию перемешивали в течение 2-3 минут и твердые вещества фильтровали и промывали водой (100 мл), EtOH (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Цинковую пыль высушивали под высоким вакуумом при 110°C в течение 18 ч. В высушенную над пламенем колбу с магнитным мешальником добавляли активированный цинк (380 мг, 5,90 ммоль) с последующим добавлением THF (10,5 мл). С помощью шприца добавляли одной порцией бром (0,040 мл, 0,78 ммоль). К полученному раствору добавляли 1-бромциклопропанкарбоксилат (2,1 мл, 19,5 ммоль) путем добавления по каплям. Смесь нагревали до 55-62°C (внутренняя) в течение 3,5 ч. Полученный раствор охлаждали до к. т. и обеспечивали осаждение твердых веществ. В высушенный в печи флакон добавляли Pd₂(dba)₃ (45,9 мг, 0,050 ммоль), QPhos (35,6 мг, 0,050 ммоль) и 5-бром-2-циклопропилпиримидин (68,0 мкл, 2,51 ммоль). В атмосфере азота добавляли THF (11,5 мл) с последующим добавлением по каплям бром-(1-метоксикарбонилциклопропил)цинка (18,5 мл, 3,7 ммоль) в течение 5 минут. Обеспечивали перемешивание полученного раствора при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакцию гасили насыщенным вод. раствором NH₄Cl (5 мл), а затем разбавляли с помощью вод. раствора NH₄Cl (30 мл) и EtOAc (60 мл). Органические вещества экстрагировали (2×60 мл EtOAc), высушивали над Na₂SO₄, декантировали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 511 мг метил-1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата (выход 94%).

¹H ЯМР [400 МГц, Хлороформ-d] δ 8,51 (d, J=1,8 Гц, 2H), 3,64 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,20-2,35 (m, 1H),

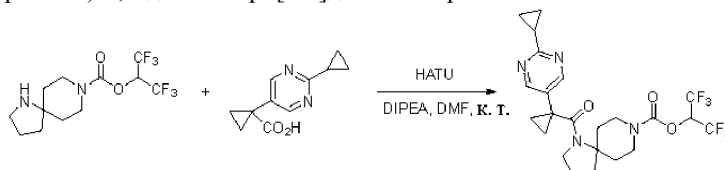
1,68 (t, J=2,5 Гц, 3H), 0,82-1,39 (m, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 219 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



Во флакон, содержащий метил-1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат (511 мг, 2,34 ммоль), помещали THF (7,0 мл) и 5 М водный раствор LiOH (2,4 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего реакционную смесь разбавляли водой (3,0 мл) и EtOAc (3,0 мл). pH органического слоя регулировали до 2 с помощью водного раствора HCl (1 М). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и органические вещества высушивали над Na₂SO₄, декантировали и концентрировали с получением 345 мг 1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (неочищенная). LCMS (ESI, масса/заряд): 205 [M+H]⁺.

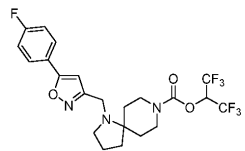
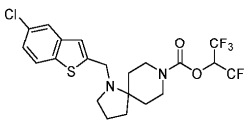
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

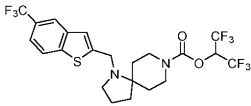
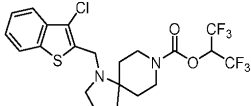
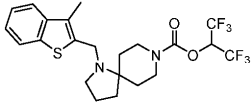


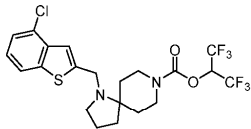
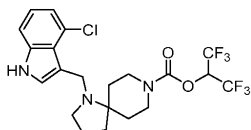
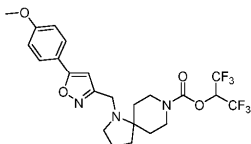
Во флакон помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (75 мг, 0,22 ммоль), 1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропанкарбовую кислоту (50,4 мг, 0,25 ммоль), HATU (102,3 мг, 0,27 ммоль), DIPEA (0,10 мл, 0,57 ммоль) и DMF (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученный раствор разбавляли с помощью DMF (2,0 мл) и очищали с помощью препаративной HPLC с получением 71 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(1-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 62%).

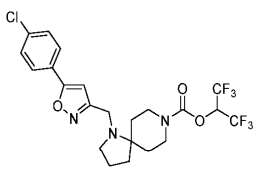
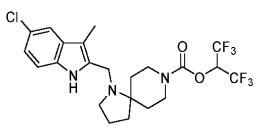
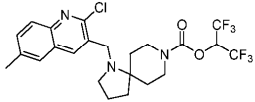
¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,37 (s, 2H), 5,82 - 5,67 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,12 - 2,84 (m, 4H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,98-1,70 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,33 (t, J=10,7 Гц, 2H), 1,23 - 1,00 (m, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 521 [M+H]⁺.

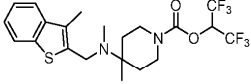
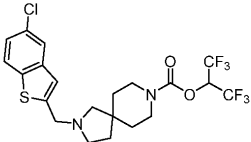
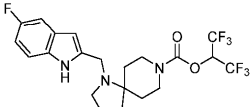
Примеры 39-229. Примеры 39-229 получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примерах 1-38.

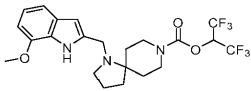
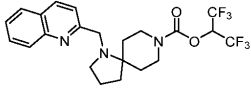
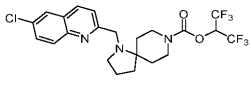
Пр им.	Название	Структура	ЯМР (¹ H ЯМР, 300 МГц или 400 МГц, хлороформ- d)	MS [M+H] +
39		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-((5-(4- фторфенил)изоксазол- 3-ил)метил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,76 – 5,62 (m, 1H), 4,23 – 4,07 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,01 – 2,81 (m, 2H), 2,78 – 2,65 (m, 2H), 1,82 – 1,60 (m, 6H), 1,47 – 1,35 (m, 2H)	510
40		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-((5- хлорбензо[b]тиофен-2- ил)метил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,75 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 2H), 1,83 – 1,70 (m, 4H), 1,53 – 1,39 (m, 4H)	515

41		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((5-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,92 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,16 – 7,03 (m, 1H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 4,89 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,14 (t, J = 15,9 Гц, 2H), 3,83 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 3,01 – 2,82 (m, 2H), 2,80 – 2,65 (m, 2H), 1,87 – 1,68 (m, 4H), 1,71 – 1,55 (m, 2H)	549
42		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 4,26 – 4,06 (m, 2H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,01 – 2,70 (m, 4H), 1,85 – 1,58 (m, 6H), 1,50 – 1,40 (m, 2H)	515
43		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 5,84 – 5,75 (m, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,11 – 2,94 (m, 2H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,93 – 1,70 (m, 6H), 1,70 – 1,46 (m, 2H)	495

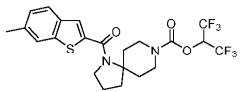
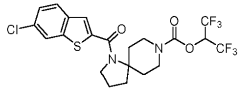
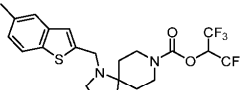
44		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-((4- хлорбензо[b]тиофен-2- ил)метил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,56 (s, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 2H), 2,99 – 2,83 (m, 2H), 2,80 – 2,68 (m, 2H), 1,83 – 1,68 (m, 4H), 1,66 – 1,53 (m, 2H), 1,49 – 1,39 (m, 2H)	515
45		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-((4-хлор-1H-индол-3- ил)метил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 8,06 (s, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 6,98 – 6,96 (m, 2H), 5,77 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,01 – 2,65 (m, 4H), 1,91 – 1,64 (m, 6H), 1,53 – 1,32 (m, 2H)	498
46		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-((5-(4- метоксифенил)изоксазо- л-3-ил)метил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,80 – 7,69 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,88 – 5,69 (m, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 2H), 3,92 – 3,85 (m, 3H), 3,81 – 3,65 (m, 2H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,92 – 2,75 (m, 2H), 2,00 – 1,80 (m, 4H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 1,54 (s, 2H)	522

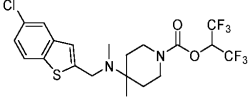
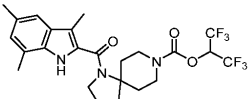
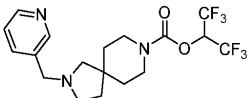
47		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((5-(4-хлорфенил)изоксазол-3-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,78 – 7,67 (m, 2H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,84 – 5,70 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,08 – 2,88 (m, 2H), 2,81 (dt, J = 6,8, 3,4 Гц, 2H), 1,94 – 1,66 (m, 6H), 1,57 – 1,43 (m, 2H)	526
48		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((5-хлор-3-метил-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,20 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 5,74 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,03 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,68 – 2,49 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,83 – 1,60 (m, 6H), 1,50 – 1,39 (m, 2H)	511
49		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((2-хлор-6-метилхинолин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 5,70 (гепт., J = 6,3 Гц, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,03 – 2,85 (m, 2H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,87 – 1,76 (m, 4H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,41 (m, 2H)	524

50		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метил((3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат	δ 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 5,79 – 5,65 (m, 1H), 3,80 – 3,62 (m, 4H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 3H), 1,99 – 1,84 (m, 2H), 1,46 – 1,29 (m, 2H), 1,02 – 0,92 (m, 3H)	483
51		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((5-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-2,8-диазапи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,57 – 3,41 (m, 4H), 2,81 – 2,67 (m, 2H), 2,56 – 2,42 (m, 2H), 1,75 – 1,70 (m, 2H), 1,68 – 1,54 (m, 4H)	515
52		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((5-фтор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-диазапи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,45 (s, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87 – 5,72 (m, 1H), 4,35 – 4,15 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 3,12 – 2,93 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 4H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H)	482

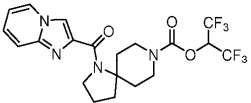
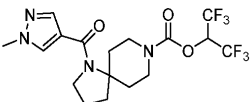
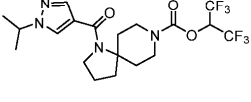
53		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((7-метокси-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,59 (s, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,07 – 6,94 (m, 1H), 6,69 – 6,57 (m, 1H), 6,37 – 6,25 (m, 1H), 5,84 – 5,71 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,10 – 2,91 (m, 2H), 2,79 – 2,66 (m, 2H), 1,92 – 1,68 (m, 6H), 1,58 – 1,42 (m, 2H)	493
54		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(хинолин-2-ил)метил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,07 – 7,92 (m, 2H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 1H), 5,76 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,76 – 2,61 (m, 2H), 1,87 – 1,54 (m, 6H), 1,54 – 1,42 (m, 2H)	476
55		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((6-хлорхинолин-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,98 – 7,92 (m, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 5,74 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 1,86 – 1,63 (m, 6H), 1,52 – 1,38 (m, 2H)	510

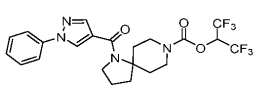
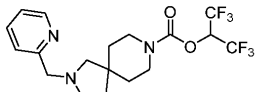
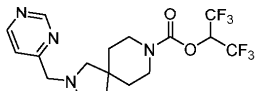
56		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((6-фторхинолин-2-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,10 – 7,98 (m, 2H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 5,84 – 5,70 (m, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,13 – 2,93 (m, 2H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 1,98 – 1,71 (m, 6H), 1,64 – 1,47 (m, 2H)	494
57		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((8-хлорхинолин-2-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,18 – 8,08 (m, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 1H), 5,83 – 5,72 (m, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,12 – 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 6H), 1,60 – 1,49 (m, 2H)	510
58		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((5-фтор-3-метил-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,15 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,82 – 6,73 (m, 1H), 5,69 (pd, J = 6,2, 1,3 Гц, 1H), 4,23 – 4,04 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,01 – 2,80 (m, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84 – 1,58 (m, 6H), 1,49 – 1,34 (m, 2H)	

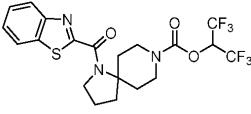
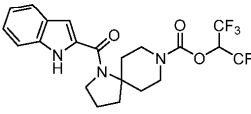
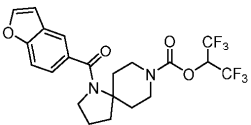
59		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(6- метилбензо[b]тиофен- 2-карбонил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 5,75 – 5,60 (m, 1H), 4,21 – 4,05 (m, 2H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 3,04 – 2,88 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,47 – 1,34 (m, 2H)	508
60		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(6- хлорбензо[b]тиофен-2- карбонил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 5,85 – 5,70 (m, J = 6,7 Гц, 1H), 4,33 – 4,12 (m, 2H), 4,00 – 3,82 (m, 2H), 3,26 – 2,93 (m, 4H), 2,22 – 1,90 (m, 4H), 1,57 – 1,38 (m, 2H)	529
61		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-((5- метилбензо[b]тиофен- 2-ил)метил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 4,31 – 4,16 (m, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,10 – 2,92 (m, 2H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,91 – 1,77 (m, 4H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H)	495

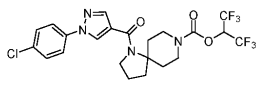
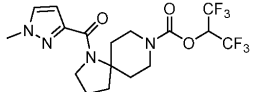
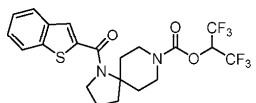
62		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(((5-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,72 (репт., J = 6,6 Гц, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 4H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,49 – 1,32 (m, 2H), 0,95 (s, 3H)	503
63		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(3,5,7-триметил-1H-индол-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,87 – 5,69 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 3,15 – 2,98 (m, 2H), 2,46 – 2,40 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,19 – 2,00 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 2H)	520
64		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(пиридин-3-илметил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,30 – 8,72 (m, 2H), 7,55 – 7,80 (m, 1H), 7,20 – 7,30 (m, 1H), 5,65 – 5,89 (m, 1H), 3,30 – 3,75 (m, 6H), 2,50 – 2,80 (m, 2H), 2,25 – 2,50 (m, 2H), 1,50 – 1,80 (m, 6H)	426

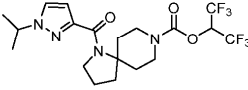
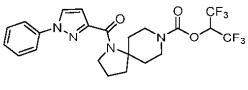
65		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(пиримидин-2-илметил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,65 - 8,82 (m, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 1H), 5,65 - 5,89 (m, 1H), 3,88 - 4,02 (s, 2H), 3,38 - 3,62 (m, 4H), 2,74 - 2,90 (m, 2H), 2,50 - 2,72 (m, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,72 (m, 4H)	427
66		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(тиазол-2-илметил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,70 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 5,65 - 5,90 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,40 - 3,62 (m, 4H), 2,74 - 3,00 (m, 2H), 2,46 - 2,70 (m, 2H), 1,50 - 1,85 (m, 6H)	432
67		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(пиримидин-5-илметил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,12 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 5,58 - 5,89 (m, 1H), 3,40 - 3,70 (m, 6H), 2,50 - 2,72 (m, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 4H)	427
68		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(пиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,25 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 5,73 - 5,80 (m, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,95 - 3,17 (m, 4H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,95 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	441

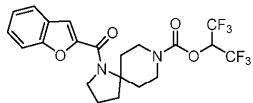
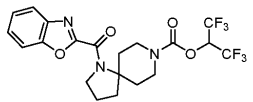
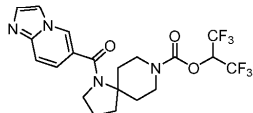
69		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,15 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 6,86 - 6,89 (m, 1H), 5,73 - 5,80 (m, 1H), 4,12 - 4,24 (m, 4H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 1,95 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	479
70		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,14 - 4,23 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,94 - 3,21 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 4H), 1,37 - 1,43 (m, 2H)	443
71		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,14 - 4,23 (m, 2H), 3,80 - 3,84 (m, 2H), 2,94 - 3,22 (m, 4H), 1,92 - 2,09 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,42 - 1,48 (m, 2H)	471

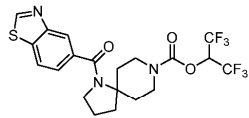
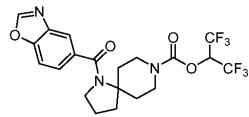
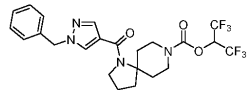
72		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(1-фенил-1Н- пиразол-4-карбонил)- 1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,84 - 3,88 (m, 2H), 2,95 - 3,22 (m, 4H), 1,93 - 2,15 (m, 4H), 1,44 - 1,50 (m, 2H)	505
73		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 2-(пиридин-2- илметил)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 8,43 - 8,60 (m, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 1H), 7,00 - 7,22 (m, 1H), 5,60 - 5,85 (m, 1H), 3,60 - 3,89 (m, 2H), 3,30 - 3,68 (m, 4H), 2,55 - 2,80 (m, 2H), 2,30 - 2,55 (m, 2H), 1,50 - 1,80 (m, 6H)	426
74		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 2-(пиримидин-4- илметил)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 9,15 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 5,65 - 5,88 (m, 1H), 3,65 - 3,95 (m, 2H), 3,35 - 3,65 (m, 4H), 2,65 - 2,96 (m, 2H), 2,38 - 2,65 (m, 2H), 1,50 - 1,92 (m, 6H)	427

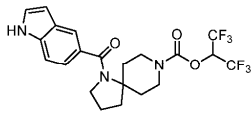
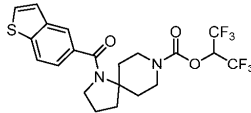
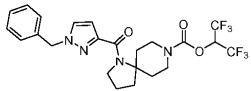
75		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(бензо[d]тиазол-2- карбонил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 8,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,23 (m, 4H), 2,97 - 3,21 (m, 4H), 1,95 - 2,14 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	496
76		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(1H-индол-2- карбонил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 9,26 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,73 - 5,83 (m, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 2H), 4,01 - 4,05 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 1,99 - 2,14 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	478
77		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(бензофуран-5- карбонил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,67 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,46 - 3,50 (m, 2H), 3,18 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 2H), 1,50 - 1,55 (m, 2H)	479

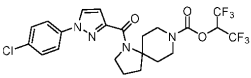
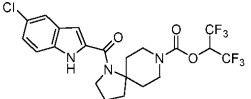
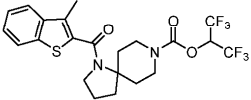
78		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(1-(4-хлорфенил)-1Н- пиразол-4-карбонил)- 1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 8,29 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 5,70 - 5,83 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,83 - 3,87 (m, 2H), 2,95 - 3,21 (m, 4H), 1,93 - 2,12 (m, 4H), 1,44 - 1,50 (m, 2H)	539
79		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(1-метил-1Н-пиразол- 3-карбонил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,32 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,15 - 4,22 (m, 2H), 3,96 - 4,01 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,95 - 3,09 (m, 2H), 1,84 - 2,06 (m, 4H), 1,41 - 1,55 (m, 2H)	443
80		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(бензо[b]тиофен-2- карбонил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 5,73 - 5,79 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,93 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	495

81		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(1-изопропил-1Н- пиразол-3-карбонил)- 1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,37 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,14 - 4,22 (m, 2H), 4,00 - 4,04 (m, 2H), 3,16 - 3,25 (m, 2H), 2,95 - 3,09 (m, 2H), 2,00 - 2,06 (m, 2H), 1,84 - 1,98 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,0 Гц, 6H), 1,48 - 1,59 (m, 2H)	471
82		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(1-фенил-1Н- пиразол-3-карбонил)- 1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68 - 7,70 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 4,13 - 4,25 (m, 4H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 2,97 - 3,11 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,47 - 1,53 (m, 2H)	505

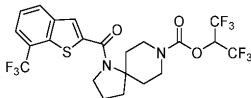
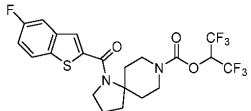
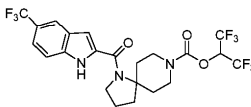
83		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(бензофуран-2- карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 4,02 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,15 - 3,21 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 1,94 - 2,13 (m, 4H), 1,46 - 1,53 (m, 2H)	479
84		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(бензо[d]оксазол-2- карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,80 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 5,74 - 5,81 (m, 1H), 4,23 - 4,28 (m, 2H), 4,15 - 4,19 (m, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 2,04 - 2,14(m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 1,46 - 1,53 (m, 2H)	480
85		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(имидазо[1,2- а]пиридин-6- карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 2H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,56 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,96 - 3,20 (m, 4H), 2,02 - 2,14(m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,46 - 1,53 (m, 2H)	479

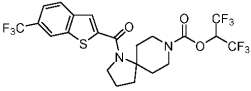
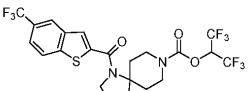
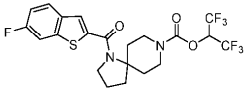
86		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(бензо[d]тиазол-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,06 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 2H), 4,47 - 4,51 (m, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 2,02 - 2,14 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 2H), 1,51 - 1,55 (m, 2H)	496
87		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(бензо[d]оксазол-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 2H), 3,45 - 3,49 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,12 (m, 2H), 2,01 - 2,16 (m, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,50 - 1,56 (m, 2H)	480
88		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,78 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 3H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14 - 4,22 (m, 2H), 3,76 - 3,80 (m, 2H), 2,94 - 3,20 (m, 4H), 2,00 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,97 (m, 2H), 1,40 - 1,46 (m, 2H)	519

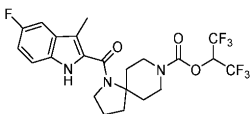
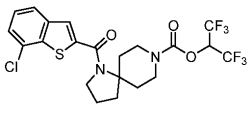
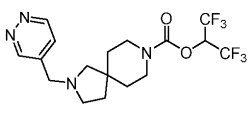
89		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1H-индол-5-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,87 - 7,89 (m, 2H), 7,50 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 2,00 - 2,12 (m, 2H), 1,81 - 1,85 (m, 2H), 1,51 - 1,55 (m, 2H)	478
90		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(бензо[b]тиофен-5-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,99 - 7,26 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,73 - 5,82 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,50 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 1,98 - 2,10 (m, 2H), 1,81 - 1,93 (m, 2H), 1,63 - 1,79 (m, 2H)	495
91		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-бензил-1H-пиразол-3-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,32 - 7,38 (m, 4H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 - 4,24 (m, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 2H), 3,15 - 3,20 (m, 2H), 2,96 - 3,11 (m, 2H), 1,99 - 2,06 (m, 2H), 1,84 - 1,93 (m, 2H), 1,47 - 1,51 (m, 2H)	519

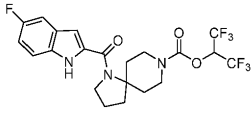
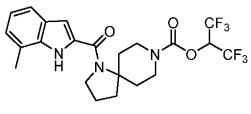
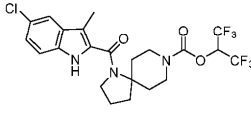
92		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,87 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 4,11 - 4,13 (m, 2H), 3,16 - 3,26 (m, 2H), 2,98 - 3,12 (m, 2H), 2,03 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 1,47 - 1,54 (m, 2H)	539
93		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,50 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,62 - 5,90 (m, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 3,85 - 4,12 (m, 2H), 2,92 - 3,30 (m, 4H), 1,90 - 2,20 (m, 4H), 1,42 - 1,52 (m, 2H)	512
94		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(3-метилбензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,80 - 7,90 (m, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 5,70 - 5,86 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,12 - 3,28 (m, 2H), 2,92 - 3,12 (m, 2H), 2,35 - 2,45 (s, 3H), 2,00 - 2,18 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,40 - 1,62 (m, 2H)	509

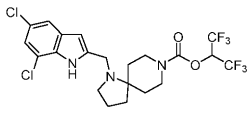
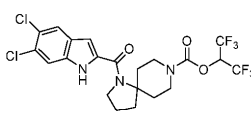
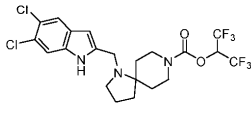
95		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(5- хлорбензо[b]тиофен-2- карбонил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,70 - 7,80 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 2H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 2H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 1,88 - 2,01 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	529
96		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(7- фторбензо[b]тиофен-2- карбонил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,00 - 7,15 (m, 1H), 5,68 - 5,85 (m, 1H), 4,12 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 2H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 2,92 - 3,10 (m, 2H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	513
97		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(3- хлорбензо[b]тиофен-2- карбонил)-1,8- диазаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,72 - 8,00 (m, 2H), 7,40 - 7,65 (m, 2H), 5,60 - 6,00 (m, 1H), 4,00 - 4,38 (m, 2H), 3,40 - 3,70 (m, 2H), 2,82 - 3,35 (m, 4H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 1,50 - 1,65 (m, 2H)	529

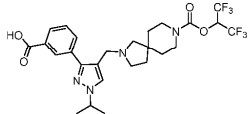
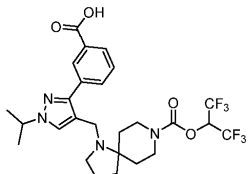
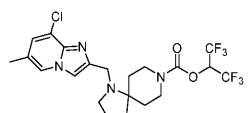
98		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,85 - 8,10 (m, 1H), 7,58 - 7,85 (m, 2H), 7,35 - 7,55 (m, 1H), 5,60 - 5,92 (m, 1H), 4,10 - 4,32 (m, 2H), 3,80 - 4,05 (m, 2H), 2,85 - 3,40 (m, 4H), 1,90 - 2,30 (m, 4H), 1,45 - 1,58 (m, 2H)	563
99		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-фторбензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,70 - 7,90 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,05 - 7,22 (m, 1H), 5,50 - 6,00 (m, 1H), 4,05 - 4,40 (m, 2H), 3,70 - 4,05 (m, 2H), 2,82 - 3,38 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,40 - 1,58 (m, 2H)	513
100		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,40 - 7,59 (m, 2H), 6,80 - 7,00 (m, 1H), 5,65 - 5,95 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 2H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 2,95 - 3,35 (m, 4H), 1,90 - 2,22 (m, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 2H)	546

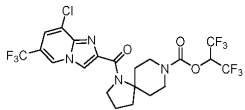
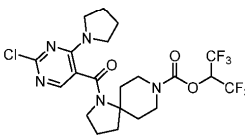
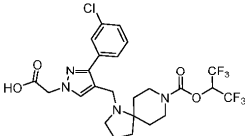
101		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(6-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,15 (s, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 1H), 7,52 - 7,70 (m, 2H), 5,65 - 5,88 (m, 1H), 4,13 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,98 (m, 2H), 2,92 - 3,25 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,40 - 1,52 (m, 2H)	563
102		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,10 (s, 1H), 7,80 - 8,00 (m, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 2H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,10 - 4,33 (m, 2H), 3,85 - 4,00 (m, 2H), 2,90 - 3,30 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	563
103		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(6-фторбензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 2H), 7,05 - 7,20 (m, 1H), 5,62 - 5,90 (m, 1H), 4,10 - 4,30 (m, 2H), 3,80 - 4,00 (m, 2H), 2,88 - 3,30 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	512

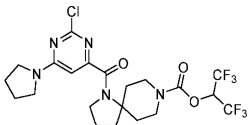
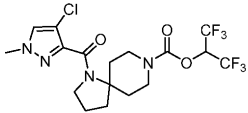
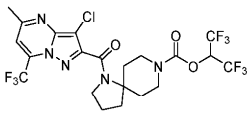
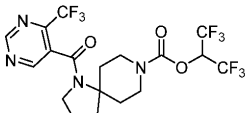
104		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-фтор-3-метил-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,60 (s, 1H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 6,85 - 7,00 (m, 1H), 5,65 - 5,90 (m, 1H), 4,08 - 4,30 (m, 2H), 3,45 - 3,68 (m, 2H), 2,90 - 3,30 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	510
105		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-хлорбензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,70 - 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,12 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,98 (m, 2H), 2,92 - 3,28 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 1,45 - 1,57 (m, 2H).	529
106		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(пиридазин-4-илметил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,12 - 9,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,68 - 5,81 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 2H), 2,57 - 2,82 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,63 - 1,80 (m, 6H).	427

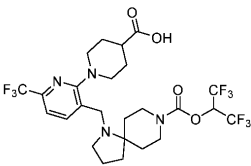
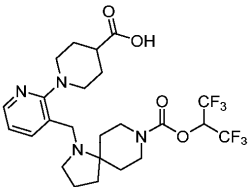
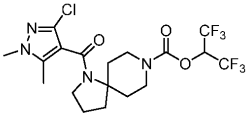
107		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,48 (s, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 6,94 - 7,12 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,68 - 5,90 (m, 1H), 4,13 - 4,31 (m, 2H), 3,89 - 4,12 (m, 2H), 2,90 - 3,24 (m, 4H), 1,90 - 2,24 (m, 4H), 1,40 - 1,52 (m, 2H)	496
108		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-метил-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,22 (s, 1H), 7,38 - 7,60 (m, 1H), 6,94 - 7,18 (m, 2H), 6,78 - 6,94 (m, 1H), 5,61 - 5,92 (m, 1H), 4,15 - 4,28 (m, 2H), 3,80 - 4,12 (m, 2H), 2,89 - 3,35 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,86 - 2,20 (m, 4H), 1,43 - 1,58 (m, 2H)	492
109		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-хлор-3-метил-1H-индол-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,55 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 5,68 - 5,89 (m, 1H), 4,00 - 4,42 (m, 2H), 3,50 - 3,72 (m, 2H), 2,90 - 3,25 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	526

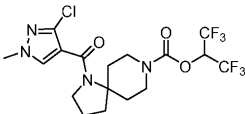
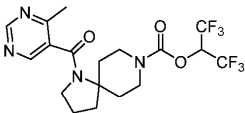
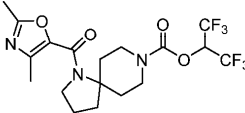
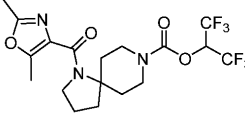
110		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((5,7-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,64 - 5,88 (m, 1H), 4,13 - 4,39 (m, 2H), 3,52 - 4,02 (m, 2H), 2,89 - 3,13 (m, 2H), 2,53 - 2,87 (m, 2H), 1,50 - 1,89 (m, 8H)	532
111		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,37 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,65 - 5,90 (m, 1H), 4,10 - 4,41 (m, 2H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 2,92 - 3,21 (m, 4H), 1,95 - 2,20 (m, 4H), 1,40 - 1,550 (m, 2H)	546
112		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((5,6-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,55 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,60 - 5,78 (m, 1H), 4,10 - 4,38 (m, 2H), 3,60 - 3,98 (m, 2H), 2,90 - 3,20 (m, 2H), 2,70 - 2,85 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 4H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), 1,42 - 1,60 (m, 2H)	531

113		3-(4-(((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)бензойная кислота	δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,68 - 5,76 (m, 1H), 4,49 - 4,60 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,43 - 3,44 (m, 4H), 2,90 - 2,93 (m, 2H), 2,75 - 2,78 (m, 2H), 1,74 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,52 - 1,54 (m, 10H)	577
114		3-(4-(((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)бензойная кислота	(Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,12 - 6,21 (m, 1H), 4,53 - 4,71 (m, 1H), 4,18 - 4,20 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,00 - 3,17 (m, 4H), 2,03 - 2,08 (m, 2H), 1,84 - 1,97 (m, 4H), 1,64 - 1,68 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,6 Гц, 6H)	577
115		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((8-хлор-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 2H), 4,03 - 3,69 (m, 2H), 3,10 - 2,79 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,97 - 1,64 (m, 6H), 1,58 - 1,40 (m, 2H)	513

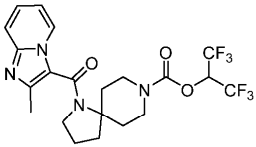
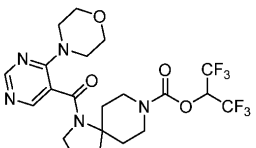
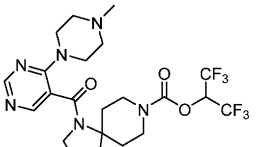
116		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,5 – 8,45 (m, 1H), 8,26 – 8,20 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 1H), 4,29 – 4,12 (m, 4H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,12 – 1,89 (m, 4H), 1,56 – 1,46 (m, 2H).	581
117		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 6,45 (s, 1H), 5,74 – 5,67 (m, 1H), 4,33 – 4,06 (m, 2H), 3,77 – 3,52 (m, 4H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,14 – 2,90 (m, 4H), 2,11 – 1,91 (m, 6H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 2H)	544
118		2-(3-(3-Хлорфенил)-4-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота	(Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 – 7,54 (m, 1H), 7,38 – 7,44 (m, 2H), 6,11 – 6,20 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,18 – 4,23 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,02 – 3,17 (m, 4H), 2,10 – 2,12 (m, 2H), 1,93 – 1,95 (m, 4H), 1,71 – 1,74 (m, 2H)	583

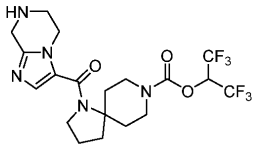
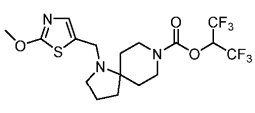
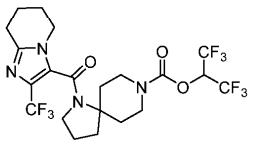
119		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-хлор-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4,5]декан-8-карбоксилат	δ 6,47 (s, 1H), 5,82–5,69 (m, 1H), 4,29–4,12 (m, 2H), 3,77–3,58 (m, 4H), 3,44–3,31 (m, 2H), 3,18 – 2,85 (m, 4H), 2,18 – 1,77 (m, 8H), 1,58–1,46 (m, 2H)	544
120		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4,5]декан-8-карбоксилат	δ 7,29 (s, 1H), 5,75 – 5,61 (m, 1H), 4,21 – 4,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 3,03 – 2,85 (m, 2H), 2,06 – 1,87 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,48 – 1,37 (m, 2H)	477
121		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(3-хлор-5-метил-7-(трифторметил)пиразол-4-карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4,5]декан-8-карбоксилат	δ 7,13 (s, 1H), 5,85 – 5,69 (m, 1H), 4,38 – 4,09 (m, 2H), 3,73 – 3,54 (m, 2H), 3,31 – 2,93 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,23 – 2,01 (m, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 1,65 – 1,48 (m, 2H)	596
122		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4,5]декан-8-карбоксилат	δ 9,38 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 5,84 – 5,68 (m, 1H), 4,34 – 4,15 (m, 2H), 3,30 – 2,87 (m, 6H), 2,20 – 2,01 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,62 – 1,46 (m, 2H)	509

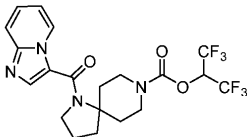
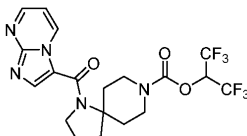
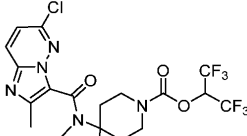
123		1-(3-(((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-(трифторметил)пириди-н-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	(Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,06 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 6,12 - 6,18 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,48 - 3,52 (m, 2H), 3,03 - 3,32 (m, 2H), 2,89 - 2,93 (m, 2H), 2,70 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,55 (m, 1H), 1,74 - 2,05 (m, 10H), 1,57 - 1,61 (m, 2H)	621
124		1-(3-(((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	(Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,18 - 8,20 (m, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,12 - 6,21 (m, 1H), 4,20 - 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,34 - 3,37 (m, 2H), 3,08 - 3,32 (m, 2H), 2,84 - 2,92 (m, 4H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 4H), 1,80 - 2,00 (m, 6H), 1,62 - 1,67 (m, 2H)	553
125		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(3-хлор-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 5,85 - 5,66 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,21 - 2,92 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,14 - 2,97 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H)	491

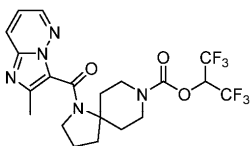
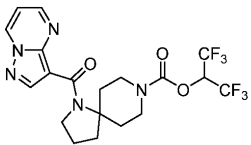
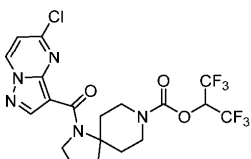
126		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,60 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,29 – 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69 – 3,58 (m, 2H), 3,26 – 2,89 (m, 4H), 2,17 – 1,79 (m, 4H), 1,54 – 1,38 (m, 2H)	477
127		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4-метилпиримидин-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 5,84 – 5,70 (m, 1H), 4,33 – 4,17 (m, 2H), 3,35 – 2,91 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,20 – 1,99 (m, 2H), 1,89 (p, J = 6,8 Гц, 2H), 1,62 – 1,46 (m, 2H)	455
128		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2,4-диметилотсазол-5-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 5,83 – 5,66 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 2H), 3,87 – 3,75 (m, 2H), 3,21 – 2,90 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 – 1,83 (m, 4H), 1,54 – 1,37 (m, 2H)	458
129		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2,5-диметилотсазол-4-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,20 – 2,92 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,24 – 1,78 (m, 4H), 1,50 – 1,39 (m, 2H)	458

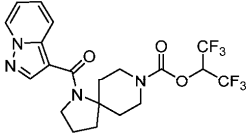
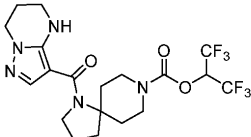
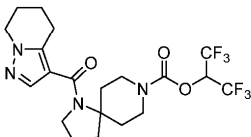
130		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(4-метилоксазол-5- карбонил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,77 (s, 1H), 5,86 – 5,66 (m, 1H), 4,31 – 4,07 (m, 2H), 3,89 – 3,76 (m, 2H), 3,23 – 2,84 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,18 – 1,84 (m, 4H), 1,56 – 1,39 (m, 2H)	444
131		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(4-хлор-1,5-диметил- 1H-пиразол-3- карбонил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 5,82 – 5,68 (m, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 2H), 3,09 – 2,92 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 2H)	491
132		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-((2-(4- циклопропилпиперазин -1-ил)тиазол-5- ил)метил)-1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 6,94 (s, 1H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,51 – 3,31 (m, 4H), 3,05 – 2,87 (m, 2H), 2,83 – 2,63 (m, 6H), 1,91 – 1,56 (m, 7H), 1,53 – 1,33 (m, 2H), 0,56 – 0,36 (m, 4H)	556
133		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-((4-хлор-1-метил-1H- пиразол-3-ил)метил)- 1,8- дiazаспи́ро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 7,28 (s, 1H), 5,82 – 5,69 (m, 1H), 4,32 – 4,09 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (bs, 2H), 3,09 – 2,74 (m, 4H), 1,88 – 1,72 (m, 6H), 1,55 – 1,42 (m, 2H)	463

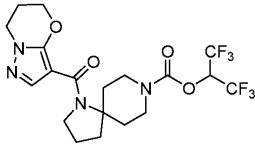
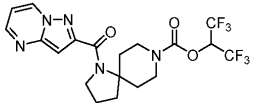
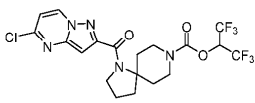
134		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(2-метилимидазо[1,2- а]пиридин-3- карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 8,34 – 8,26 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 1H), 5,84 – 5,68 (m, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 2H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 3,33 – 2,95 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,20 – 2,01 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 3H)	493
135		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(4- морфолинопиридин- 5-карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	(Метанол- d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,12 - 6,22 (m, 1H), 4,16 - 4,22 (m, 2H), 3,75 - 3,78 (m, 4H), 3,69 (s, 4H), 3,48 - 3,59 (m, 2H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,11 - 2,22 (m, 2H), 1,91 - 1,96 (m, 2H), 1,60 (s, 2H)	526
136		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(4-(4- метилпиперазин-1- ил)пиридин-5- карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	Метанол- d_4) δ 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,14 - 6,21 (m, 1H), 4,16 - 4,22 (m, 2H), 3,60 - 3,85 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,90 - 3,20 (m, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,10 - 2,30 (m, 2H), 1,90 - 1,96 (m, 2H), 1,60 (s, 2H)	539

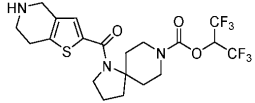
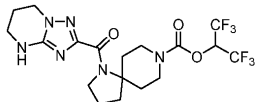
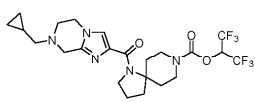
137		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,23 (s, 1H), 5,77 – 5,65 (m, 1H), 4,30 – 4,08 (m, 5H), 3,81 – 3,74 (m, 2H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 3,14 – 2,89 (m, 4H), 2,36 – 2,11 (m, 2H), 2,10 – 1,82 (m, 4H), 1,47 – 1,35 (m, 2H)	484
138		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((2-метокситиазол-5-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 6,89 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,08 – 2,84 (m, 2H), 2,83 – 2,69 (m, 2H), 1,87 – 1,54 (m, 6H), 1,50 – 1,38 (m, 2H)	462
139		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 5,84 – 5,67 (m, 1H), 4,33 – 4,03 (m, 3H), 3,75 – 3,61 (m, 1H), 3,58 – 3,46 (m, 1H), 3,33 – 3,22 (m, 1H), 3,14 – 2,81 (m, 6H), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,75 (m, 7H), 1,56 – 1,39 (m, 2H)	551

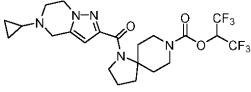
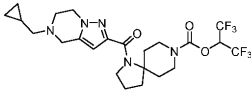
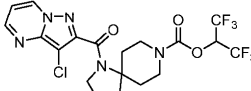
140		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,33 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 4,00 – 3,87 (m, 2H), 3,31 – 3,16 (m, 2H), 3,13 – 2,95 (m, 2H), 2,19 – 1,92 (m, 4H), 1,58 – 1,45 (m, 2H)	479
141		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,77 – 9,69 (m, 1H), 8,74 – 8,66 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 4,38 – 4,12 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,30 – 2,91 (m, 4H), 2,24 – 1,91 (m, 5H), 1,63 – 1,38 (m, 3H)	480
142		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(6-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,91 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 4,34 – 4,18 (m, 2H), 3,41 (bs, 2H), 3,27 – 2,94 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,23 – 2,02 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H)	528

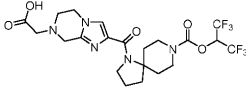
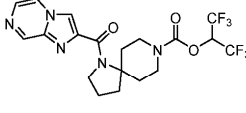
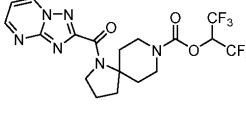
143		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-метилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-3-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,47 – 8,36 (m, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 5,83 – 5,70 (m, 1H), 4,34 – 4,16 (m, 2H), 3,43 (bs, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 3,14 – 2,93 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22 – 2,02 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 2H), 1,68 – 1,53 (m, 2H)	494
144		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,79 – 8,55 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 4,31 – 4,13 (m, 2H), 3,90 – 3,73 (m, 2H), 3,34 – 3,17 (m, 2H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,19 – 1,99 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,68 – 1,48 (m, 4H)	480
145		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,58 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 4,29 – 4,13 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 3,28 – 2,94 (m, 4H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,60 – 1,49 (m, 2H)	514

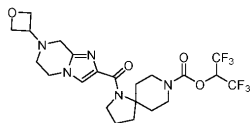
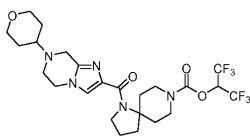
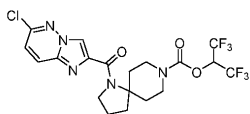
146		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,51 – 8,44 (m, 1H), 8,29 – 8,23 (m 1H), 8,14 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,35 – 3,18 (m, 2H), 3,14 – 2,95 (m, 2H), 2,18 – 1,87 (m, 4H), 1,57 – 1,43 (m, 2H)	479
147		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,46 (s, 1H), 6,72 (bs, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,23 – 4,04 (m, 4H), 3,84 – 3,74 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 2,92 (m, 4H), 2,19 – 2,09 (m, 2H), 2,07 – 1,89 (m, 4H), 1,49 – 1,36 (m, 2H)	484
148		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,59 (s, 1H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 4H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,24 – 2,92 (m, 6H), 2,12 – 1,79 (m, 8H), 1,52 – 1,36 (m, 2H)	483

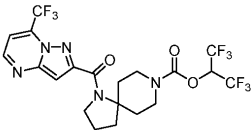
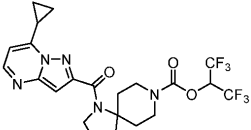
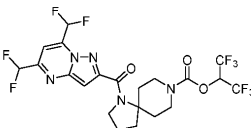
149		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1- <i>b</i>][1,3]оксазин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,52 (s, 1H), 5,81 – 5,67 (m, 1H), 4,51 – 4,30 (m, 2H), 4,27 – 4,05 (m, 4H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,25 – 3,10 (m, 2H), 3,08 – 2,90 (m, 2H), 2,32 – 2,20 (m, 2H), 2,10 – 1,82 (m, 4H), 1,49 – 1,35 (m, 2H)	485
150		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,72 – 8,68 (m, 1H), 8,65 – 8,60 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 2H), 3,88 – 3,76 (m, 2H), 3,33 – 3,18 (m, 2H), 3,14 – 2,94 (m, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H)	480
151		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-хлорпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,58 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,86 – 5,69 (m, 1H), 4,32 – 4,10 (m, 2H), 3,86 – 3,69 (m, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 2H)	514

152		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,11 (s, 1H), 5,83 – 5,68 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,88 – 3,77 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 2H), 3,20 – 2,91 (m, 7H), 2,13 – 1,88 (m, 4H), 1,51 – 1,38 (m, 2H)	500
153		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 5,82 – 5,68 (m, 1H), 4,25 – 4,06 (m, 4H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 2H), 3,41 – 3,15 (m, 2H), 3,14 – 2,89 (m, 4H), 2,24 – 2,14 (m, 2H), 2,12 – 1,78 (m, 4H), 1,50 – 1,40 (m, 2H)	485
154		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-(циклопропилметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,40 (s, 1H), 5,82 – 5,69 (m, 1H), 4,27 – 3,81 (m, 8H), 3,23 – 2,91 (m, 6H), 2,73 – 2,45 (m, 2H), 2,07 – 1,79 (m, 5H), 1,51 – 1,38 (m, 2H), 1,11 – 0,92 (m, 1H), 0,73 – 0,54 (m, 2H), 0,33 – 0,16 (m, 2H)	538

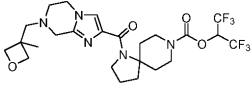
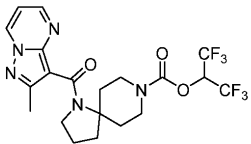
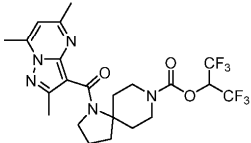
155		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(5-циклопропил- 4,5,6,7- тетрагидропиразоло[1,5- а]пиразин-2- карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 6,42 (s, 1H), 5,85 – 5,65 (m, 1H), 4,30 – 3,80 (m, 6H), 3,27 – 2,88 (m, 5H), 2,12 – 1,77 (m, 5H), 1,69 – 1,35 (m, 5H), 0,60 (s, 4H)	524
156		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(5- (циклопропилметил)- 4,5,6,7- тетрагидропиразоло[1,5- а]пиразин-2- карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 6,41 (s, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 4H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,27 – 2,88 (m, 6H), 2,50 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,10 – 1,80 (m, 4H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 1,02 – 0,87 (m, 1H), 0,67 – 0,56 (m, 2H), 0,25 – 0,15 (m, 2H)	538
157		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 1-(3-хлорпиразоло[1,5- а]пиримидин-2- карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	δ 8,72 – 8,45 (m, 2H), 7,06 – 6,84 (m, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 4,37 – 4,10 (m, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 3,29 – 3,14 (m, 2H), 3,13 – 2,94 (m, 2H), 2,22 – 2,00 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,65 – 1,49 (m, 2H)	514

158		2-(2-(8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-карбонил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-ил)уксусная кислота	(Метанол- d_4) δ 7,44 (s, 1H), 6,10 - 6,15 (m, 1H), 4,09 - 4,16 (m, 4H), 3,85 - 3,89 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,00 - 3,14 (m, 6H), 2,08 - 2,13 (m, 2H), 1,88 - 1,94 (m, 2H), 1,49 - 1,52 (m, 2H)	542
159		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(имидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 3,26 - 2,95 (m, 4H), 2,14 - 1,89 (m, 4H), 1,57 - 1,46 (m, 2H)	480
160		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,96 - 8,79 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 5,82 - 5,70 (m, 1H), 4,34 - 4,13 (m, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H)	481

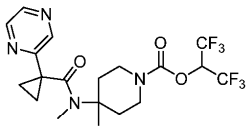
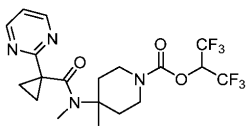
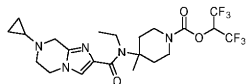
161		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-(оксетан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,41 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,77 – 4,70 (m, 2H), 4,68 – 4,61 (m, 2H), 4,23 – 3,99 (m, 6H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,23 – 2,92 (m, 4H), 2,81 – 2,75 (m, 2H), 2,06 – 1,81 (m, 4H), 1,50 – 1,38 (m, 2H)	540
162		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,39 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,24 – 3,92 (m, 10H), 3,81 – 3,64 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,19 – 2,92 (m, 5H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,07 – 1,79 (m, 5H), 1,74 – 1,60 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 2H)	568
163		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,37 (s, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 5,85 – 5,68 (m, 1H), 4,31 – 3,97 (m, 4H), 3,31 – 2,85 (m, 4H), 2,14 – 1,86 (m, 4H), 1,58 – 1,43 (m, 2H)	514

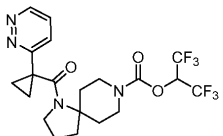
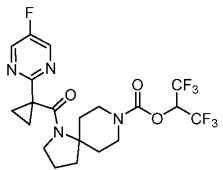
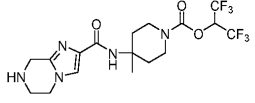
164		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,65 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 3,13 – 2,95 (m, 2H), 2,16 – 1,88 (m, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 2H)	548
165		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,38 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,38 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5,84 – 5,71 (m, 1H), 4,31 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 2H), 3,32 – 3,16 (m, 2H), 3,16 – 2,95 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,42 – 1,30 (m, 2H), 1,18 – 1,06 (m, 2H)	520
166		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5,7-бис(дифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,48 (s, 1H), 7,47 – 7,17 (m, 2H), 6,79 – 6,48 (m, 1H), 5,86 – 5,69 (m, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,29 – 2,92 (m, 4H), 2,17 – 1,88 (m, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 2H)	580

167		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(5-циклопропил-7-(дифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,42 – 7,10 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 4,33 – 4,11 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,29 – 3,13 (m, 2H), 3,13 – 2,94 (m, 2H), 2,23 – 1,99 (m, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H), 1,31 – 1,12 (m, 4H)	570
168		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(N-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамида)пиперидин-1-карбоксилат	δ 8,46 – 8,48 (m, 1H), 8,03 – 8,11 (m, 2H), 7,15 – 7,19 (m, 1H), 5,74 – 5,82 (m, 1H), 3,85 – 3,92 (m, 2H), 3,35 – 3,45 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,68 – 2,79 (m, 2H), 1,66 – 1,76 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	468
169		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-(1-метоксипропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,37 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 5,85 – 5,65 (m, 1H), 4,29 – 3,88 (m, 8H), 3,59 – 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,22 – 2,91 (m, 7H), 2,07 – 1,81 (m, 4H), 1,52 – 1,38 (m, 2H), 1,25 – 1,09 (bs, 3H)	556

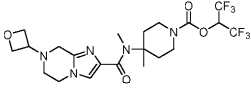
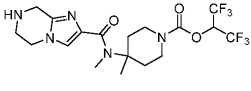
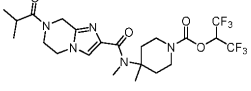
170		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(7-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,41 (s, 1H), 5,83 – 5,68 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 2H), 4,43 – 4,35 (m, 2H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 4,10 – 3,99 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,21 – 2,92 (m, 4H), 2,91 – 2,76 (m, 4H), 2,07 – 1,82 (m, 4H), 1,53 – 1,37 (m, 5H)	568
171		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,62 – 8,55 (m, 1H), 8,54 – 8,47 (m, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 1H), 5,85 – 5,69 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 2H), 3,81 – 3,58 (m, 4H), 3,32 – 3,17 (m, 2H), 3,14 – 2,96 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 2H)	494
172		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2,5,7-триметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 6,55 (s, 1H), 5,83 – 5,69 (m, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 2H), 3,83 – 3,54 (m, 2H), 3,32 – 3,18 (m, 2H), 3,16 – 2,95 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,60 – 2,53 (m, 6H), 2,2.17 – 2,01 (m, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 2H)	522

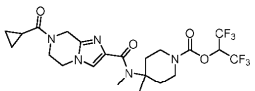
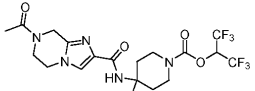
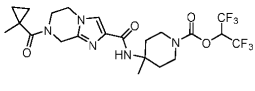
173		2-(4-Хлор-3-(8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота	δ 7,51 (s, 1H), 5,82 – 4,70 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,19 – 2,88 (m, 4H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 2H)	521
174		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,38 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 4,00 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,82 - 3,88 (m, 4H), 3,27 - 3,37 (m, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,35 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 1H), 1,58 - 1,69 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 0,40 - 0,66 (m, 4H)	498
175		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,37 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,72 - 5,84 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,90 - 3,04 (m, 2H), 2,76 - 2,77 (m, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 6H), 1,42 - 1,46 (m, 2H)	429

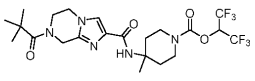
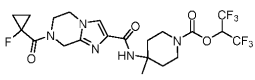
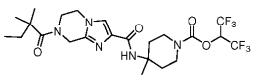
176		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(N-метил-1-(пиразин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	δ 8,47 - 8,61 (m, 1H), 8,35 - 8,47 (m, 2H), 5,68 - 5,95 (m, 1H), 3,56 - 3,71 (m, 2H), 3,32 - 3,56 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,32 - 2,52 (m, 2H), 1,79 - 1,95 (m, 2H), 1,46 - 1,78 (m, 4H), 1,41 (s, 3H)	469
177		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(N-метил-1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	δ 8,51 - 8,62 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 7,03 - 7,12 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 5,71 - 5,88 (m, 1H), 3,76 - 3,89 (m, 2H), 3,29 - 3,52 (m, 2H), 2,71 - 2,87 (m, 4H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 1,47 - 1,82 (m, 6H), 1,35 (s, 3H)	469
178		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклопропил-N-этил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,28 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,50 - 3,64 (m, 4H), 3,08 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,50 - 0,62 (m, 4H)	526

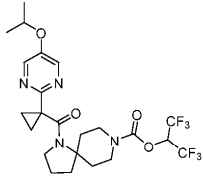
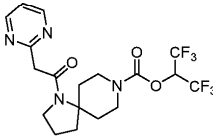
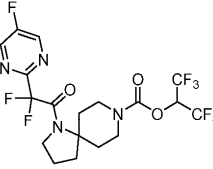
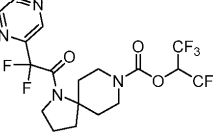
179		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(пиридазин-3-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 9,13–8,99 (m, 1H), 7,60 – 7,32 (m, 2H), 5,90 – 5,64 (m, 1H), 4,28–4,10 (m, 2H), 3,39–3,25 (m, 2H), 3,21 – 2,83 (m, 4H), 2,00 – 1,85 (m, 2H), 1,79–1,65 (m, 4H), 1,56–1,49 (m, 2H), 1,42–1,31 (m, 2H)	481
180		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,45 (s, 2H), 5,81–5,69 (m, 1H), 4,26–4,11 (m, 2H), 3,41 – 3,20 (m, 2H), 3,20 – 2,89 (m, 4H), 2,05 – 1,86 (m, 2H), 1,80–1,70 (m, 2H), 1,64 – 1,35 (m, 6H)	499
181		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	δ 7,40 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,84 – 5,66 (m, 1H), 4,15 – 3,97 (m, 4H), 3,93 – 3,77 (m, 2H), 3,42 – 3,21 (m, 4H), 2,42 – 2,26 (m, 2H), 2,02 (bs, 1H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,53 – 1,47 (m, 3H)	458

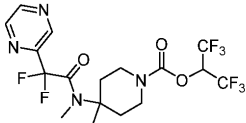
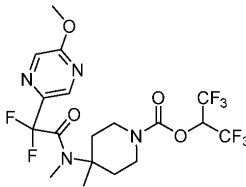
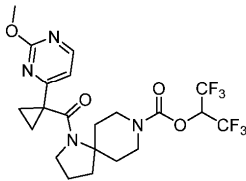
182		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-изопропил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,39 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,89 – 5,64 (m, 1H), 4,02 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,95 – 3,71 (m, 4H), 3,45 – 3,18 (m, 2H), 3,11 – 2,79 (m, 3H), 2,35 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 1,73 – 1,54 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,29 – 0,99 (m, 6H)	500
183		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклобутил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,84 – 5,62 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,92 – 3,72 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (q, J = 13,4, 12,7 Гц, 2H), 2,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,35 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,86 – 1,53 (m, 6H), 1,50 (s, 3H)	512
184		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(оксетан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	δ 7,42 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,74 (гепт., J = 6,3 Гц, 1H), 4,82 – 4,59 (m, 4H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,97 – 3,71 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,45 – 3,22 (m, 2H), 2,80 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 2,34 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,74 – 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	514

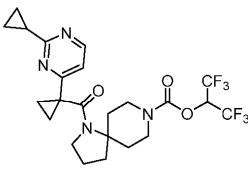
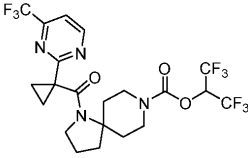
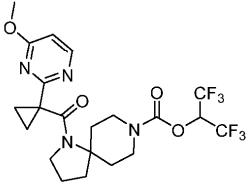
185		[2,2,2-Трифтор-1-(трифторметил)этил]-4-метил-4-[метил-[7-(оксетан-3-ил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пиразин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	δ 7,37 (s, 1H), 5,74 (септ., J = 6,3 Гц, 1H), 4,75 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 4,64 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,88 – 3,64 (m, 5H), 3,54 – 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,82 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 1,83 – 1,61 (m, 3H), 1,41 (s, 3H)	528
186		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	(Метанол- d_4) δ 7,47 (s, 1H), 6,20 - 6,11 (m, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 1H), 3,24 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,70 - 2,67 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,43 (s, 3H)	472
187		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-изобутирил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,40 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,3 Гц, 6H)	542

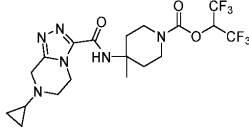
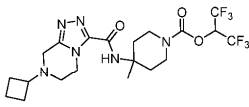
188		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-(циклопропанкарбонил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,40 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,80 (s, 4H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,08 - 1,06 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 2H)	540
189		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,46 - 7,45 (m, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 5,78 - 5,75 (m, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,24 - 2,22 (m, 3H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,52 (s, 3H)	500
190		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	δ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,08 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 1,72 - 1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,01 - 0,99 (m, 2H), 0,72 - 0,69 (m, 2H)	540

191		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-пивалоил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	δ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	542
192		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,47 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 5,07 - 4,81 (m, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 1,73 - 1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,44 - 1,30 (m, 4H)	544
193		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-(2,2-диметилбутаноил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 0,86 (t, J = 5,6 Гц, 3H)	556

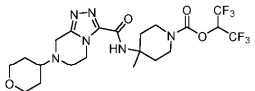
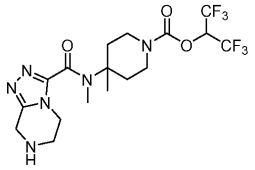
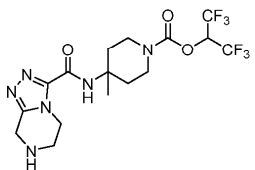
194		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(5-изопропокси-1H-пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,27 (s, 2H), 5,88 - 5,69 (m, 1H), 4,69 - 4,50 (m, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 2H), 3,47 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,31 (m, 12H)	539
195		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-(пиримидин-2-ил)ацетил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,72 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 7,18 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), 5,80 - 5,61 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 2H), 3,12 - 2,84 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 4H), 1,49 - 1,31 (m, 2H)	455
196		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2,2-дифтор-2-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	(Метанол- d_4) δ 8,91 (s, 2H), 6,21 - 6,06 (m, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,83 (m, 2H), 2,08 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H)	509
197		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2,2-дифтор-2-(пиразин-2-ил)ацетил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,99 (s, 1H), 8,85 - 8,58 (s, 2H), 5,84 - 5,63 (m, 1H), 4,31 - 4,05 (m, 2H), 3,80 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,11 - 2,86 (m, 4H), 2,13 - 1,85 (m, 4H), 1,54 - 1,36 (m, 2H)	491

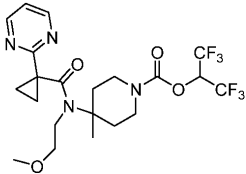
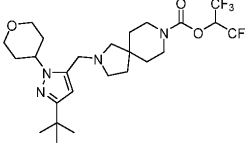
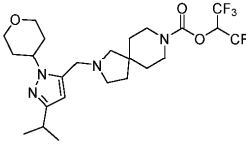
198		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2,2-дифтор-N-метил-2-(пиразин-2-ил)ацетамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 9,00 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,90 - 5,69 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 3,49 - 3,25 (m, 2H), 3,05 (t, J = 2,0 Гц, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 3H)	479
199		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2,2-дифтор-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-N-метилацетамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,85 - 5,65 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,40 (s, 3H)	531 [M+Na] ⁺
200		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(2-метоксипиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,36 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,83 - 5,68 (m, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,42 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,08 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 4H)	511

201		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(2-циклопропилпиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,40 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,40 - 3,22 (m, 2H), 3,20 - 2,87 (m, 4H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,60 - 1,32 (m, 6H), 1,17 - 0,95 (m, 4H)	521
202		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,85 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,85 - 5,67 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,40 (m, 8H)	549
203		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(1-(4-метоксипиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,25 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,85 - 5,67 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,40 (m, 8H)	511

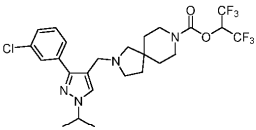
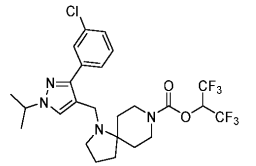
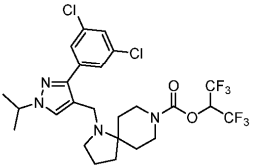
204		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 4-(7-циклопропил- 5,6,7,8-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4,3- а]пиразин-3- карбоксамидо)-4- метилпиперидин-1- карбоксилат	(Метанол-d_4) δ 6,28 - 6,06 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 3,53 - 3,34 (m, 2H), 3,10 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,48 - 2,27 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,69 - 0,58 (m, 2H), 0,58 - 0,43 (m, 2H)	499
205		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил- 4-(7-циклобутил- 5,6,7,8-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4,3- а]пиразин-3- карбоксамидо)-4- метилпиперидин-1- карбоксилат	(Метанол-d_4) δ 6,31 - 6,04 (m, 1H), 4,37 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,82 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,47 - 2,28 (m, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	513

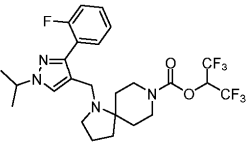
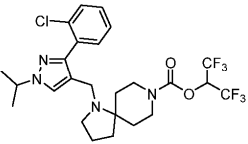
206		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	(Метанол- d_4) δ 6,22 - 6,02 (m, 1H), 4,40 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,95 - 3,78 (m, 2H), 3,51 - 3,33 (m, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,49 - 2,29 (m, 2H), 1,80 - 1,59 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,23 (s, 6H)	531
207		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(оксетан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	(Метанол- d_4) δ 6,23 - 6,01 (m, 1H), 4,79 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,65 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,38 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,98 - 3,71 (m, 5H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,86 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 2H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	515
208		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(ТНФ-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	(Метанол- d_4) δ 6,28 - 6,03 (m, 1H), 4,37 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 4,08 - 3,65 (m, 8H), 3,49 - 3,32 (m, 3H), 3,09 - 2,87 (m, 2H), 2,49 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,89 (m, 1H), 1,78 - 1,57 (m, 2H), 1,49 (s, 3H)	529

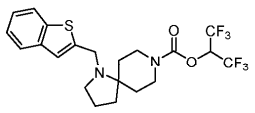
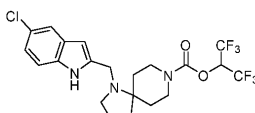
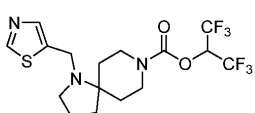
209		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	(Метанол- d_4) δ 6,27 - 6,08 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 4,18 - 3,95 (m, 4H), 3,92 - 3,72 (m, 2H), 3,54 - 3,34 (m, 4H), 3,01 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 2H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 4H), 1,50 (s, 3H)	543
210		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	(Метанол- d_4) δ 6,30 - 6,12 (m, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 4H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83 - 2,55 (m, 2H), 1,95 - 1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 3H)	473
211		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат	(Метанол- d_4) 6,24 - 6,08 (m, 1H), 4,33 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,20 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,49 - 2,25 (m, 2H), 1,78 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	459

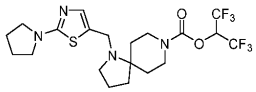
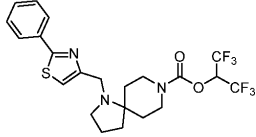
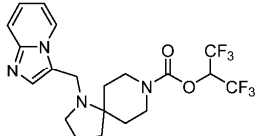
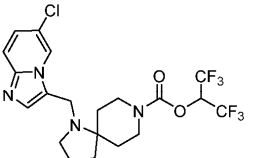
212		1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(N-(2-метоксиэтил)-1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	δ 8,51 - 8,62 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,03 - 7,13 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 5,70 - 5,87 (m, 1H), 3,37 - 3,73 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 2,46 - 2,68 (m, 2H), 1,75 - 1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,70 (m, 4H), 1,49 (s, 3H)	535
213		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((3-(<i>tert</i> -бутил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 5,88 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 4,09 - 4,14 (m, 2H), 3,42 - 3,56 (m, 8H), 2,66 - 2,70 (m, 2H), 2,35 - 2,48 (m, 4H), 1,75 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,70 (m, 6H), 1,38 (s, 9H)	555
214		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((3-изопропил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 5,88 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,34 - 4,44 (m, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 2H), 3,34 - 3,61 (m, 8H), 2,90 - 2,99 (m, 1H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,26 - 2,38 (m, 4H), 1,76 - 1,80 (m, 2H), 1,50 - 1,69 (m, 6H), 1,22 (d, J = 6,8 Гц, 6H)	541

215		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((1-(2-хлорфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 5,70 - 5,81 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 6H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 2,48 - 2,52 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 6H), 1,27 - 1,32 (m, 3H)	553
216		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((1-(2-хлорфенил)-3-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 6H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 2,49 - 2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,47 - 1,59 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,9 Гц, 6H)	567
217		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((3-(<i>tert</i> -бутил)-1-(2-хлорфенил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,32 - 7,49 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,72 - 5,76 (m, 1H), 3,42 - 3,44 (m, 6H), 2,48 - 2,52 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,54 - 1,58 (m, 2H), 1,44 - 1,50 (m, 4H), 1,33 (s, 9H)	581

218		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((3-(3-хлорфенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,05 (s, 1H), 7,73 - 7,76 (m, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,46 - 4,55 (m, 1H), 3,40 - 3,56 (m, 6H), 2,61 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,60 - 1,69 (m, 6H), 1,53 (d, J = 6,9 Гц, 6H)	567
219		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((3-(3-хлорфенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,96 (s, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,45 - 4,54 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,71 - 1,88 (m, 6H), 1,51 - 1,59 (m, 8H)	567
220		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((3-(3,5-дихлорфенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,89 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 2H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,44 - 4,54 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,92 - 3,06 (m, 2H), 2,67 - 2,72 (m, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 6H), 1,55 - 1,57 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,6Hz, 6H)	601

221		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((3-(2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 2H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 2,84 - 2,98 (m, 2H), 2,59 - 2,63 (m, 2H), 1,58 - 1,75 (m, 6H), 1,53 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,21 - 1,38 (m, 2H)	551
222		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((3-(2-хлорфенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,35 - 7,44 (m, 3H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,25 (m, 1H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 4,46 - 4,54 (m, 1H), 4,04 - 4,13 (m, 2H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 2,81 - 2,95 (m, 2H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 1,59 - 1,72 (m, 6H), 1,54 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,12 - 1,30 (m, 2H)	567

223		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(бензо[b]тиофен-2-илметил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,86 – 7,76 (m, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,86 – 5,74 (m, 1H), 4,34 – 4,18 (m, 2H), 3,97 – 3,85 (m, 2H), 3,01 (dtd, J = 22,8, 13,1, 2,8 Гц, 2H), 2,84 (dq, J = 10,2, 4,4, 4,0 Гц, 2H), 1,97 – 1,79 (m, 4H), 1,79 – 1,70 (m, 2H), 1,61 – 1,49 (m, 2H)	481
224		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((5-хлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,73 – 5,63 (m, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,00 – 2,84 (m, 2H), 2,72 – 2,58 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 4H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 2H)	498
225		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(тиазол-5-илметил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,07 – 2,90 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 4H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,45 (m, 2H)	432

226		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((2-(пирролидин-1-ил)тиазол-5-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 6,96 (s, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 4H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 4H), 1,84 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,49 – 1,41 (m, 2H)	501
227		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((2-фенилтиазол-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 7,84 (dt, J = 7,3, 1,8 Гц, 2H), 7,33 (ddt, J = 6,8, 4,8, 2,6 Гц, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,69 (ddt, J = 12,6, 6,3, 3,1 Гц, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,02 – 2,80 (m, 4H), 1,85 – 1,59 (m, 6H), 1,43 (dd, J = 11,6, 5,4 Гц, 2H)	508
228		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,24 – 8,16 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,78 – 6,69 (m, 1H), 5,77 – 5,64 (m, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,56 – 2,47 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,54 – 1,42 (m, 2H)	465
229		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	δ 8,40 – 8,31 (m, 1H), 7,61 – 7,45 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,89 – 5,72 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,14 – 2,95 (m, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 4H), 1,80 – 1,69 (m, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H)	499

II. Биологическая оценка.

Соединения тестировали для оценки их активности в отношении MAGL с применением следующих *in vitro* и *in vivo* анализов.

Определение характеристик белка на основе *in vitro* конкурентной активности.

Протеомы (фракции, полученные из клеток префронтальной коры головного мозга человека или клеточных мембран) (50 мкл, концентрация общего белка 1,0 мг/мл) предварительно инкубировали, используя различные концентрации ингибиторов, при 37°C. Через 30 мин. добавляли FP-Rh или HT-01 (1,0 мкл, 50 мкМ в DMSO) и смесь инкубировали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Реакции гасили с помощью загрузочного буфера SDS (15 мкл - 4X) и анализировали на SDS-PAGE. После визуа-

лизации геля определяли активность серингидролазы путем измерения интенсивности флуоресценции полос на геле, соответствующих MAGL, с использованием программного обеспечения ImageJ 1.49k. Данные о IC_{50} , полученные в процессе данного анализа, показаны в табл. 1.

Получение протеом головного мозга мыши, взятых после обработки мышей ингибитором.

Ингибиторы вводили C57Bl/6J дикого типа посредством кормления через желудочный зонд в среденосителе из полиэтиленгликоля. Каждое животное умерщвляли через 4 ч. после введения и протеомы головного мозга получали и анализировали и в соответствии с ранее установленными способами (см. Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

Соединения демонстрировали активность в процессе анализов, описанных в данном документе, как указано в табл. 1.

Таблица 1

При м.	MAGL, % ингиби рования при 1 мкМ (PC3 человека)	MAGL, % ингибирован ия при 1 мкМ (PFC человека)	MAGL, PC3 человека (IC_{50} , мкМ)	MAGL, PFC человека (IC_{50} , мкМ)	MAGL, % ингиби рования при 5 мг/кг (мышь)	MAGL, % ингибиро вания при 1 мкМ (мышь)	MAGL, % головной мозг мышы (IC_{50} , мкМ)
1	###	###	**		###	###	
2	###	###	***	***	###	###	***
3	###	###	***			###	
4		###	***			###	
5		###	***	***	###	###	
6					##	###	***
7					###	###	***
8						###	**
9		###					
10	###		***			###	
11					###	###	***
12		#				#	
13						###	
14						###	***
15						##	
16					###	###	***
17		###		***		###	
18	###	###	***		###	###	***
19		###				###	

20	###	###	***		###	###	
21	###	###	***		#	###	
22	###	###	***			###	
23	###	###	***			###	
24	###	###	**			###	
25	###		***			###	
26	###	###				#	
27	###		***		#		
28	###					###	
29	###					###	
30	###	###				###	
31	###	###	***		###	###	
32	###	###	***				
33	###			***		###	
34	###	###				###	
35	###						
36	###	###	***			###	
37	###	###	***		#	###	
38	###	###	***		###	###	
39			***		###	###	***
40			***		###	###	***
41					###	###	***
42					###	###	***
43					###		***
44						###	**
45							**
46					#		***
47						###	***
48			***		###	###	***
49			***		###	###	***
50						###	*
51					###	###	***
52					###	###	***
53			***		###	###	***
54					###	###	***
55						###	***
56			***		###	###	***
57			***			###	***
58			***		###	###	***
59					###	###	***
60			***		###	###	***
61					###	###	***
62			***		###	###	***
63			***		###	###	***

64						###	**
65						###	
66						###	***
67						###	**
68		##				#	
69			***			###	***
70						###	**
71			***			###	***
72						###	***
73						###	**
74						###	***
75			***			###	***
76						###	***
77					###	###	***
78						###	***
79			***			###	**
80						###	***
81						###	***
82						###	***
83						###	***
84						###	***
85			***			###	**
86			***			###	***
87			***			###	***
88			***			###	***
89						###	***
90						###	***
91			***			###	***
92			***			###	***
93					###	###	***
94						###	***
95						###	***
96			***	***		###	***
97						###	
98						###	***
99						###	***
100						###	
101					###	###	***
102					###	###	***
103					###	###	***
104			***			###	***
105					###	###	***
106		###					
107						###	***

108						###	***
109					###	###	***
110				***		###	***
111						###	***
112		###		***		###	
113		##				##	
114		###	**			###	
115		###	***			###	
116		###				###	
117		###	***			###	
118		###	***			###	
119		###	***	***		###	
120		###	***		###	###	
121		###		***		###	
122		###	**			###	
123		###	***		###	###	
124		##				###	
125		###	***			###	
126		###	**			###	
127		##				#	
128		###	***			###	
129		###	**			###	
130		###	**			##	
131		###	***			###	
132		###	***			###	
133		###	***			###	
134		###	***			###	
135	##	###	**			##	
136		##				#	
137		###	**			#	
138		###	***			###	
139		###	***			###	
140		###	**			###	
141		###	**			###	
142	###	###	***		###	###	
143	###	###	***		###	###	
144	###	###	**			###	
145	###	###	***			###	
146	###	###				###	
147	###	###	***			###	
148	###	###	***		###	###	
149	###	###	***			###	
150	###	###	**		###	###	
151	###	###			##	###	

152			***				
153			***				
154	###	###	***		###	###	
155	###	###	***		###	###	
156	###	###	***			###	
157	###	###				###	
158	###	###				##	
159		###	***			###	
160		###	**			#	
161	###		***		##	###	
162	###		***			###	
163	###					###	
164	###	###				###	
165	###	###				###	
166	###	###				###	
167	###	###				###	
168	###	###	***			###	
169	###	###	***		#	###	
170	###	###	***		#	###	
171	###	###	***			###	
172	###	###	***			###	
173		###				#	
174	###	###	***		###	###	
175	###	###				##	
176	###	###	***		#	###	
177	###	###				###	
178	###	###				###	
179	###	###	***		##	###	
180	###	###	***		###	###	
181	###		**		###	###	**
182	###	###	***		###		
183	###	###	***				
184	###		**			###	
185	###		**			###	
186	###	###	**		###	###	**
187	###	###	**			###	
188	###	###	**			###	
189	###	###	**			###	
190	###		***		#	###	
191	###		***		#	###	
192	###		***			###	
193	###		***			###	
194	###	###	***		###	###	
195	###	###				#	

196	###	###				###	
197	###	###					
198	###	###				###	
199	###	###		***		###	
200	###	###	***		###	###	
201	###	###	***			###	
202	###	###	***			###	
203	###	###	***			###	
204	###	###	***		###	###	
205	###	###	***			###	
206	###	###	***		###	###	
207	###	###	***		###	###	
208	###	###	***		###	###	
209	###	###	***		###	###	
210	##	###				##	
211	###	###	**			##	
212	###	###	***			###	
213					###	###	***
214					###	###	***
215					###	###	***
216					###	###	***
217						###	***
218					###	###	***
219					###	###	***
220						###	
221			***		###	###	***
222					###	###	***
223					###	###	***
224						###	***
225						###	
226			***		###	###	***
227					###	###	***
228			***		###	###	***
229			***		###	###	***

*** IC₅₀ составляет менее или равняется 100 нМ;

** IC₅₀ составляет более 100 нМ и менее 1 мкМ;

* IC₅₀ составляет более или равняется 1 мкМ и менее или равняется 10 мкМ;

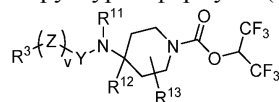
- % ингибирования больше или равен 75%;

- % ингибирования меньше 75% и больше 25%;

- % ингибирования меньше или равен 25%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (II)



формула (II),

где Y представляет собой -C(O)-;

Z представляет собой C₃₋₆циклоалкил;

R³ представляет собой незамещенное 9-членное бициклическое гетероарильное кольцо, которое содержит от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R¹¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил;

R¹² представляет собой C₁₋₆алкил;

R¹³ представляет собой H или C₁₋₆алкил; и

v равняется 0;

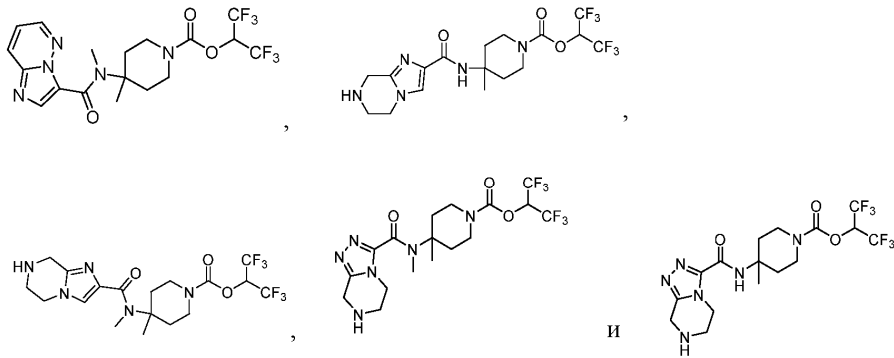
или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^{13} представляет собой H.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, где R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^{12} представляет собой $-CH_3$.

5. Соединение по п.1, выбранное из



или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция для ингибирования моноацилглицероллипазы (MAGL), содержащая соединение по любому из пп.1-5 или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2