

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292277 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.21(22) Дата подачи заявки
2021.02.09

(51) Int. Cl. C07D 401/08 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 413/08 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ МОНОАЦИЛГЛИЦЕРИН-ЛИПАЗЫ

(31) 62/972,484

(32) 2020.02.10

(33) US

(86) PCT/EP2021/053062

(87) WO 2021/160602 2021.08.19

(71) Заявитель:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

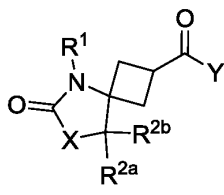
(72) Изобретатель:

Америкс Майкл К., Берри Синтия Б.,
Гарсия-Рейнага Пабло, Лафортеса
Брайан Нго, Лян Джимми Т. (US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) 3.1.0 и 4.1.0 азабициклические соединения формулы (I), содержащие их фармацевтические составы, способы их получения и способы их применения, включая способы лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с модуляцией MGL, таких, что связаны с болевыми ощущениями, психическими расстройствами, неврологическими расстройствами (что включают без ограничений большое депрессивное расстройство, резистентную к лечению депрессию, тревожную депрессию и биполярное расстройство), раковыми заболеваниями и заболеваниями глаз



где X, Y, R¹, R^{2a} и R^{2b} определены в настоящем документе.

A1

202292277

202292277

A1

МОДУЛЯТОРЫ МОНОАЦИЛГЛИЦЕРИН-ЛИПАЗЫ

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5

Настоящее изобретение относится к определенным 3.1.0 и 4.1.0 азабициклическим химическим соединениям, обладающими свойствами модуляции MGL, фармацевтическим композициям, содержащим эти химические соединения, химическим способам получения этих химических соединений и их применению при
10 лечении заболеваний, расстройств или состояний, связанных с активностью рецептора MGL у субъектов, в частности у людей.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Конопля посевная (*Cannabis Sativa*) и аналоги Δ^9 -тетрагидроканнабинола использовались в терапевтических целях со времен широкого распространения народной
15 медицины. Эндоканнабиноидная система состоит из двух сопряженных с G-белком рецепторов: каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1) (Matsuda *et al.*, *Nature*, 1990, 346, 561-4) и каннабиноидного рецептора типа 2 (CB2) (Munro *et al.*, *Nature*, 1993, 365, 61-5). Рецептор CB1 является одним из наиболее распространенных рецепторов, сопряженных с G-белком, экспрессируемых в головном мозге (Herkenam *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*,
20 1990, 87 (5), 1932-1936). Рецептор CB1 также периферически экспрессируется в печени, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, жировой ткани и скелетных мышцах (Di Marzo *et al.*, *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18, 129-140). Рецептор CB2 в основном экспрессируется в иммунных клетках, таких как моноциты (Pacher *et al.*, *Amer J Physiol*, 2008 г., 294, H1133-H1134), при определенных условиях (воспалении) в головном мозге
25 ((Benito *et al.*, *Brit J Pharmacol*, 2008 г., 153, 277-285) и в скелетных (Cavuto *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 2007 г., 364, 105-110) и сердечных мышцах (Hajrasouliha *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 2008 г., 579, 246-252).

В 1992 году было обнаружено, что N-арахидоноилэтаноламин (AEA или анандамид) является эндогенным лигандом для каннабиноидных рецепторов (Devane *et al.*, *Science*, 1992, 258, 1946-9). Впоследствии 2-арахидоноилглицерин (2-AG) также был
30 идентифицирован как дополнительный эндогенный лиганд каннабиноидных рецепторов (Mechoulam *et al.*, *Biochem Pharmacol*, 1995, 50, 83-90; Sugiura *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 215, 89-97). По имеющимся данным концентрация

2-AG была по меньшей мере в 100 раз выше концентрации анандамида в головном мозге крыс (Buczynski and Parsons, *Brit J Pharmacol*, 2010, 160 (3), 423-42).

Следовательно, 2-AG может играть в мозговой эндоканнабиноидной системе более важную физиологическую роль, чем анандамид (Sugiura *et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*, 2002, Feb-Mar, 66(2-3): 173-92). Эндоканнабиноид 2-AG является полным агонистом рецепторов CB1 и CB2, в то время как анандамид является частичным агонистом обоих рецепторов (Sugiura *et al., Prog Lipid Res*, 2006, 45(5): 405-46). в отличие от многих классических нейротрансмиттеров, эндоканнабиноиды передают сигналы через ретроградный механизм. Они синтезируются по требованию в постсинаптических нейронах и затем быстро разлагаются после связывания с пресинаптическими каннабиноидными рецепторами (Ahn *et al., Chem Rev.* 2008, 108(5): 1687-707). Моноацилглицерин-липаза (MGLL, также называемая MAG-липазой и MGL) представляет собой сериновую гидролазу, отвечающую за разложение 2-AG и превращение соединения в арахидоновую кислоту и глицерин в центральной нервной системе (Mechoulam *et al., Biochem Pharmacol*, 1995, 50, 83-90; Sugiura *et al., Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 215, 89-97; Long *et al., Nat Chem Biol.* 2009 Jan; 5(1):37-44;), Schlosburg *et al., Nat Neurosci.*, 2010, Sep; 13(9): 1113-9) и периферических тканях (Long *et al., Chem Biol.*, 2009 Jul 31; 16(7): 744-53). Гидролиз анандамида выполняется с помощью гидролазы амидов жирных кислот (FAAH) (Piomelli, *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4, 873-884). MGL существует как в растворимой, так и в мембранно-связанной форме (Dinh *et al., Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2002, Aug 6; 99(16): 10819-24). в головном мозге MGL находится в пресинаптических нейронах (Straiker *et al., Mol Pharmacol.*, 2009, Dec; 76(6):1220-7) и астроцитах (Walter *et al., J Neurosci.*, 2004, Sep 15; 24(37):8068-74) в областях, связанных с высокой плотностью рецепторов CB1. По сравнению с контрольными животными дикого типа генетическая абляция экспрессии MGL приводит к 10-кратному увеличению уровней 2-AG в головном мозге, не влияя на концентрацию анандамида (Schlosburg *et al., Nat Neurosci.*, 2010, Sep; 13(9): 1113-9).

Таким образом, модуляция MGL является перспективной стратегией для увеличения потенциала каннабиноидной системы. Основное преимущество данного подхода заключается в том, что модуляции будут подвергнуты только те области головного мозга, в которых активно продуцируются эндоканнабиноиды, что потенциально минимизирует побочные эффекты, связанные с экзогенными агонистами CB1. Фармакологическая инактивация MGL ковалентными ингибиторами у животных

повышает содержание 2-AG в головном мозге и периферических тканях и, как было обнаружено, вызывает антиноцицептивное, анксиолитическое и противовоспалительное действие, которое зависит от рецепторов CB1 и/или CB2 (Long *et al.*, *Nat Chem Biol.*, 2009, Jan, 5(1):37-44; Ghosh *et al.*, *Life Sci.*, 2013, Mar 19, 92(8-9):498-505; Bedse *et al.*, *Biol Psychiatry.*, 2017, Oct 1, 82(7):488-499; Bernal-Chico *et al.*, *Glia.*, 2015, Jan, 63(1):163-76; Patel *et al.* *Neurosci Biobehav Rev.*, 2017, May, 76(Pt A):56-66; Betse *et al.*, *Transl Psychiatry.*, 2018, Apr 26, 8(1):92). Помимо роли MGL в прекращении передачи сигналов 2-AG, модуляция MGL, включая ингибирование MGL, также способствует независимому от рецепторов CB1/2 влиянию на нейровоспалительные процессы (Nomura *et al.*, *Science.*, 2011, Nov 11;334(6057):809-13). Модуляция MGL, в том числе ингибирование MGL, приводит к снижению передачи сигналов провоспалительных простаноидов у животных-моделей, использованных для моделирования травматического повреждения головного мозга (Katz *et al.*, *J Neurotrauma.*, 2015, Mar 1;32(5):297-306; Zhang *et al.*, *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2015, Mar 31;35(4): 443- 453), нейродегенерации, включая болезнь Альцгеймера (Piro *et al.*, *Cell Rep.*, 2012, Jun 28, 1(6):617-23; Wenzel *et al.*, *Life Sci.*, 2018, Aug 15, 207:314-322; Chen *et al.*, *Cell Rep.*, 2012, Nov 29, 2(5):1329-39), болезни Паркинсона (Nomura *et al.*, *Science*, 2011, Nov 11, 334(6057), 809-13; Pasquarelli *et al.*, *Neurochem Int.*, 2017, Nov, 110:14-24), бокового амиотрофического склероза (Pasquarelli *et al.*, *Neuropharmacology*, 2017, Sep 15, 124:157-169), рассеянного склероза (Hernandez-Torres *et al.*, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2014, Dec 8, 53(50):13765-70; Bernal-Chico *et al.*, *Glia.*, 2015, Jan, 63(1):163-76), болезни Хантингтона (Covey *et al.*, *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43, 2056–2063), синдрома Туретта и эпилептического состояния (Terrone *et al.*, *Epilepsia.*, 2018, Jan, 59(1), 79-91; von Ruden *et al.*, *Neurobiol Dis.*, 2015, May;77:238-45).

Таким образом, путем усиления каннабиноидной системы и ослабления провоспалительных каскадов, модуляция MGL, включая ингибирование MGL, обеспечивает перспективный терапевтический подход к лечению обширного ряда сложных заболеваний. Важно отметить, что модуляция MGL, в том числе ингибирование MGL у животных, не вызывает полного спектра нейроповеденческих эффектов, наблюдаемых при использовании Δ^9 -тетрагидроканнабинола и других агонистов CB1 (Tuo *et al.*, *J Med Chem.*, 2017, Jan 12, 60(1), 4-46; Mulvihill *et al.*, *Life Sci.*, 2013, Mar 19, 92(8-9), 492-7).

Гипоактивность эндоканнабиноидов является фактором риска при лечении депрессии, тревожного расстройства и посттравматических стрессовых расстройств. Тысячелетия употребления человеком *Cannabis Sativa* и короткий период, в течение которого людей лечили римонабантом, веществом-антагонистом эндоканнабиноида, подтверждают данную гипотезу. Уровни 2-AG снижаются у субъектов с большим депрессивным расстройством (Hill *et al.*, *Pharmacopsychiatry.*, 2008, Mar; 41(2): 48–53; Hill *et al.*, *Psychoneuroendocrinology.*, 2009, Sep; 34(8): 1257–1262.). Низкие уровни циркулирующего 2-AG определяют уровень депрессии (Hauer *et al.*, *Rev Neurosci.*, 2012, 23(5-6):681-90). У пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) было обнаружено снижение уровня циркулирующего 2-AG (Hill *et al.*, *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38 (12), 2952-2961). Здоровые добровольцы, подвергнутые воздействию хронических стрессовых факторов, демонстрировали постепенное снижение уровней циркулирующего 2-AG, что коррелировало с началом снижения показателей положительных эмоций (Yi *et al.*, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2016, 67 (3), 92-97). Из-за высокой частоты случаев возникновения тяжелой депрессии и склонности к суициду препарат римонабант, представляющий собой обратный агонист/антагонист рецептора CB1, был изъят с рынка (Christensen *et al.*, *The Lancet*, 2007, 370, 1706-1713). Таким образом, модуляторы MGL являются потенциально полезными для лечения расстройств настроения, тревожного расстройства и ПТСР.

Агонисты каннабиноидных рецепторов применяют в клинической практике для лечения болевого синдрома, спастичности, рвоты и анорексии (Di Marzo, *et al.*, *Annu Rev Med.*, 2006, 57:553-74; Ligresti *et al.*, *Curr Opin Chem Biol.*, 2009, Jun;13(3):321-31). Таким образом, модуляторы MGL, в том числе ингибиторы MGL, также могут оказаться полезными относительно данных показаний. MGL оказывает CB1-зависимое антиноцицептивное воздействие на животных-моделей, использованных для моделирования химических, воспалительных, термических и нейропатических болевых синдромов (Guindon *et al.*, *Br J Pharmacol.*, 2011, Aug;163(7):1464-78; Kinsey *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2009, Sep;330(3):902-10; Long *et al.*, *Nat Chem Biol.*, 2009, Jan;5(1):37-44). Блокада MGL уменьшает холодовую аллодинию, вызванную механическим воздействием и воздействием ацетона, у мышей с хроническим сужением седалищного нерва (Kinsey *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2009, Sep;330(3):902-10). Ингибирование MGL приводит к сохранению опиатов с понижением

переносимости, констипации и побочных эффектов применения каннабимиметиков (Wilkerson *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2016, Apr;357(1):145-56). Блокада MGL является защитной мерой при моделировании воспалительного заболевания кишечника (Alhouayek *et al.*, *FASEB J.*, 2011, Aug;25(8):2711-21). Ингибирование MGL также

5 обращает индуцированное паклитакселом ноцицептивное поведение и провоспалительные маркеры в мышинной модели нейропатии, вызванной химиотерапией (Curry *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2018, Jul;366(1):169-18). Ингибиторы MGL также могут быть потенциально полезными для лечения хронических воспалительных заболеваний мочевого пузыря, в том числе

10 интерстициального цистита (Chinnadurai *et al.*, 2019, Oct; 131: 109321).

Ингибирование гидролиза 2-AG оказывает антипролиферативное действие и снижает инвазивность клеток рака предстательной железы (Nithipatikom *et al.*, *Cancer Res.*, 2004, Dec 15, 64(24):8826-30; Nithipatikom *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.*, 2005, Jul 15,332(4):1028-33; Nithipatikom *et al.*, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2011,

15 Feb, 94(1-2):34-43). MGL положительно регулируется в агрессивных раковых клетках человека и первичных опухолях, где она играет уникальную роль в обеспечении липолитических источников свободных жирных кислот для синтеза онкогенных сигнальных липидов, стимулирующих агрессивное развитие ракового заболевания. Таким образом, помимо физиологических ролей MGL в опосредованной передаче

20 сигналов с участием эндоканнабиноидов, при раковых заболеваниях MGL играет определенную роль в модуляции пулов предшественников жирных кислот для синтеза про-онкогенных сигнальных липидов в злокачественных раковых клетках человеческого организма.

Блокада MGL демонстрирует противорвотный и противотошнотный эффект при

25 моделировании рвоты у землероек с применением хлористого лития (Sticht *et al.*, *Br J Pharmacol.*, 2012, Apr, 165(8):2425-35).

Модуляторы MGL, в том числе ингибиторы MGL, могут оказаться полезными для модуляции лекарственной зависимости от опиатов. Блокада MGL снижает

интенсивность симптомов отмены морфина, вызванных налоксоном, у мышей. Блокада

30 MGL также ослабляла проявление спонтанных признаков синдрома отмены у морфинозависимых мышей (Ramesh *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2011, Oct, 339(1):173-85).

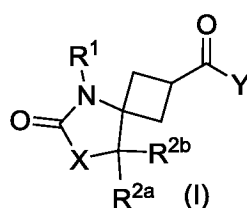
Модуляторы MGL также могут найти применение для лечения заболеваний глаз, включая без ограничений, глаукому и болезненные состояния, вызванные повышенным внутриглазным давлением (Miller *et al.*, *Pharmaceuticals*, 2018, 11, 50).

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к химическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим их, способам их
получения и очистки, а также способам их применения для лечения заболеваний,
расстройств и состояний, связанных с модуляцией MGL. Дополнительный вариант
10 осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъекта, у
которого диагностировано или который страдает от заболевания, расстройства или
состояния, связанного с модуляцией MGL, с применением по меньшей мере одного
химического соединения по настоящему изобретению. Дополнительный вариант
осуществления настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному
химическому соединению настоящего изобретения для применения в способе лечения
15 субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания,
расстройства или состояния, связанного с модуляцией MGL. Дополнительный вариант
осуществления настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере
одного химического соединения настоящего изобретения для изготовления
лекарственного препарата для лечения субъекта, у которого диагностировано или
20 который страдает от заболевания, расстройства или состояния, связанного с
модуляцией MGL.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества
изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического
осуществления изобретения.

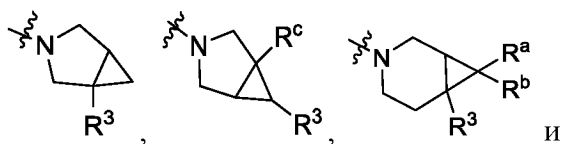
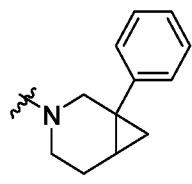
25 Варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой
соединения формулы (I),



где

X представляет собой CH₂ или O;

Y выбран из группы, состоящей из



и

R^1 представляет собой H;

R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

- 5 R^3 выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C_{1-6} алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкила, замещенного OH, C_{1-6} алкила, замещенного CO_2H , C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, O-фенила и C_{3-6} циклоалкила, замещенного CH_3 ;
- 10 R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и R^c представляет собой H или CH_3 ;
- и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

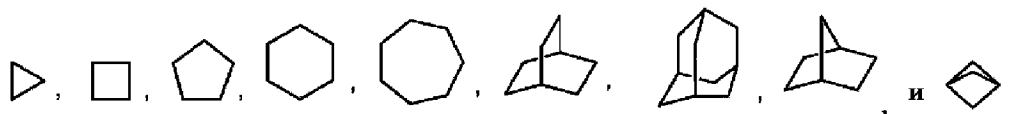
- 15 Термины «включающий», «содержащий», «состоящий из» используются в открытом, неограниченном значении.

- Если не определено иное для особых случаев употребления, то термин «алкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (t-Bu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил, а также группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от среднего специалиста в данной области, и описанных в настоящем документе концепций могут считаться эквивалентными любому из вышеприведенных примеров. Термин « C_{1-6} алкил» относится к алкильной группе с линейной или
- 20 разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Термин « C_{1-4} алкил»
- 25 относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода.

Термин «циклоалкил» означает насыщенный или частично насыщенный моноциклический, конденсированный полициклический или спирополициклический

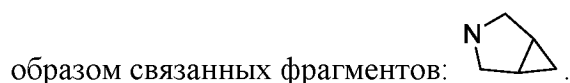
карбоцикл, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов в одном карбоцикле.

Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают следующие структуры в форме соответствующим образом связанных фрагментов:

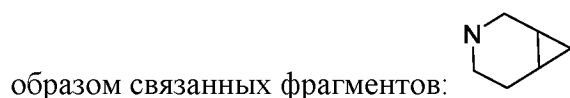


5

Термин «3.1.0 азабицикл» относится к бициклическим соединениям с мостиковыми связями, которые содержат азот. Иллюстративный пример 3.1.0 азабициклической группы включает следующие структуры в форме соответствующим



10 Термин «4.1.0 азабицикл» относится к бициклическим соединениям с мостиковыми связями, которые содержат азот. Иллюстративный пример 4.1.0 азабициклических групп включают следующие структуры в форме соответствующим



Термин «галоген» или «гало» означает хлор, фтор, бром или йод.

15 Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи, в которой атомы водорода необязательно замещены атомами галогенов. в настоящем документе термин «C₁₋₄-галогеналкил» относится к алкильной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода в цепи, в которой атомы

20 водорода необязательно замещены атомами галогенов. Примеры «галогеналкильных» групп включают трифторметил (CF₃), дифторметил (CF₂H), монофторметил (CH₂F), пентафторэтил (CF₂CF₃), тетрафторэтил (CHFCH₂F), монофторэтил (CH₂CH₂F), трифторэтил (CH₂CF₃), тетрафтортрифторметилэтил (CF(CF₃)₂) и группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от среднего специалиста в данной области,

25 и описанных в настоящем документе концепций могут считаться эквивалентными любому из вышеприведенных примеров.

30 Термин «арил» относится к моноциклическому, ароматическому карбоциклу (кольцевой структуре, все кольцевые атомы которой являются атомами углерода), имеющему 6 атомов на каждое кольцо (атомы углерода в арильных группах подвергаются гибридизации типа «sp²»).

Термин «фенил» представляет собой следующую функциональную группу:

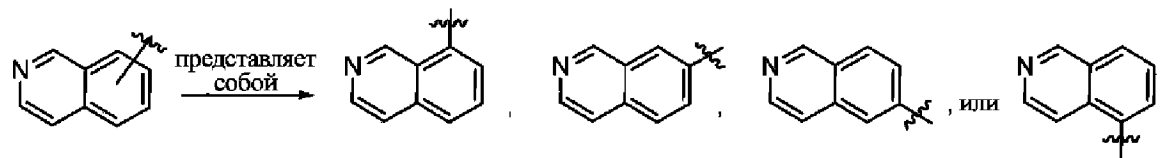
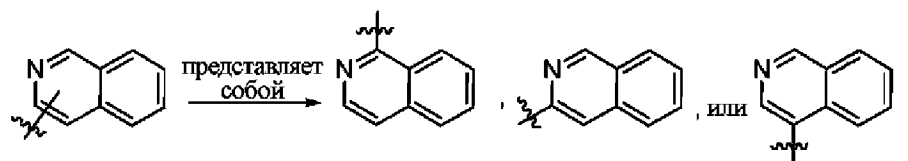
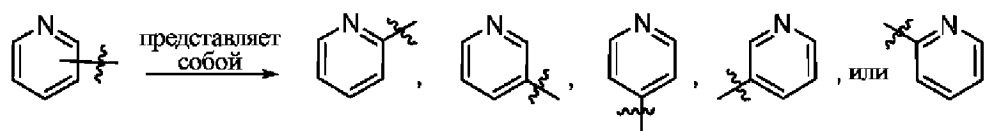


Специалисты в настоящей области определяют, что перечисленные или проиллюстрированные выше 3.1.0 азабициклические, 4.1.0 азабициклические, циклоалкильные или арильные группы не исчерпывают все возможности и в рамках этих определенных терминов можно также выбрать дополнительные типы.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеет один или несколько заместителей. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин «необязательно замещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один или более заместителей. Если термин «замещенный» применяется для описания структурной системы, это означает, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью.

Термин «переменная точка присоединения» означает, что группа может присоединяться в более чем одном альтернативном положении в структуре.

Присоединяемое соединение или группа всегда замещает атом водорода у одного из кольцевых атомов. Иными словами, все перестановки связей представлены одной схемой, как показано на иллюстрациях ниже.



Специалисты в данной области определяют, что если в данном кольце присутствует более одного такого заместителя, то связывание каждого заместителя не зависит от всех остальных. Перечисленные или проиллюстрированные выше группы не являются исчерпывающими.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеет один или несколько заместителей. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа

не имеет заместителей. Термин «необязательно замещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один или более заместителей. Если термин «замещенный» применяется для описания структурной системы, это означает, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью.

5 Любая из приведенных в настоящем документе формул предназначена для представления как соединений со структурами, показанными данной структурной формулой, так и определенных вариаций или форм таких структур. в частности, соединения любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных
10 формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси рассматриваются в пределах объема такой формулы. Соединения настоящего изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в виде отдельных (*R*)- или (*S*)-стереоизомеров или в виде их смесей. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе
15 формула предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм и их смесей. Кроме того, предполагается, что любая приведенная в настоящем документе формула также относится к любому из гидратов, сольватов и полиморфов таких соединений, а также их смесям, даже если такие формы не указаны явным образом.

20 Термин «*R*» в стереоцентре обозначает, что стереоцентр имеет чистую *R*-конфигурацию, как определено в данной области техники; аналогично термин *S* обозначает, что стереоцентр имеет чистую *S*-конфигурацию. в настоящем документе термин *RS* обозначает стереоцентр, существующий в форме смеси *R*- и *S*-конфигураций.

25 Соединения, содержащие один стереоцентр без обозначения стереосвязи, представляют собой смесь двух энантиомеров. Соединения, содержащие два стереоцентра без обозначения стереосвязи для обоих из них, представляют собой смесь четырех диастереомеров. Соединения с двумя стереоцентрами, каждый из которых обозначен как «*RS*» и имеет обозначения стереосвязи, представляют собой
30 двухкомпонентную смесь, обладающую относительной стереохимической структурой, как показано в структурной формуле. Необозначенные стереоцентры, указанные в структурной формуле без обозначения стереосвязей, представляют собой смесь *R*- и *S*-конфигураций. Для необозначенных стереоцентров, структурная формула которых

приведена с обозначениями стереосвязей, абсолютная стереохимическая структура соответствует показанной формуле.

Упоминание соединения в настоящем документе означает ссылку на любое из следующего: (а) буквально указанную форму такого соединения и (b) любую из форм такого соединения в той среде, где соединение находится на момент упоминания. Например, упоминание в настоящем документе такого соединения, как R–COOH, включает ссылку на любую из следующих форм, например R–COOH(тв.), R–COOH(раств.) и R–COO–(раств.). в этом примере R–COOH(тв.) относится к твердому соединению и может, например, присутствовать в таблетке или какой-либо другой твердой фармацевтической композиции или препарате; R–COOH(раств.) относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе; а R–COO–(раств.) относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, такой как диссоциированная форма соединения в водной среде, независимо от того, получена ли диссоциированная форма из R–COOH, из его соли или из какого-либо другого вещества, которое дает R–COO– после диссоциации в рассматриваемой среде. в другом примере такое выражение, как «действие вещества на соединение формулы R–COOH», означает действие такого вещества на форму или формы соединения R–COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такое воздействие. в еще одном примере такое выражение, как «реакция вещества с соединением формулы R–COOH», относится к реакции: (а) такого вещества в соответствующей химической форме или формах, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция; с (b) соответствующей химической формой или формами соединения R–COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такая реакция. в связи с этим, если такое вещество находится, например, в водной среде, то подразумевается, что соединение R–COOH находится в той же среде и, следовательно, на такое вещество действуют такие формы, как R–COOH(водн.) и/или R–COO–(водн.), где нижний индекс «(водн.)» означает «водный» в соответствии с его общепринятым значением в химии и биохимии. в этих примерах номенклатуры выбрали функциональную группу карбоновой кислоты; однако этот выбор не является сознательным ограничением, а является всего лишь иллюстрацией. Подразумевается, что аналогичные примеры могут быть приведены и для иных функциональных групп, включая, без ограничений, такие группы, как гидроксильная группа, азотные основные

группы, например, как в аминах, а также любые другие группы, которые известным образом взаимодействуют или перестраиваются в содержащей соединение среде. Такие взаимодействия и перестройки включают, без ограничений, диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. в настоящем документе не приводятся дальнейшие примеры в этой связи, поскольку эти взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде хорошо известны любому среднему специалисту в данной области.

Любая приведенная в настоящем документе формула также представляет как немеченные, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, при этом исключение заключается в замещении одного или более атомов атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число в обогащенной форме. Примерами изотопов, которые могут входить в состав рассматриваемых в изобретении соединений в форме, не встречающейся в природе, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H (или химический символ D), ^3H (или химический символ T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I соответственно. Такие меченные изотопами соединения используют при исследованиях метаболизма (предпочтительно с применением изотопа ^{14}C), кинетики реакций (например, с применением изотопов ^2H или ^3H), для методов обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)], включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата по тканям, или при радиотерапии пациентов. в частности, соединения, меченные ^{18}F или ^{11}C , могут оказаться особенно предпочтительными для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H или D), может обеспечить некоторые лечебные преимущества за счет большей метаболической стабильности соединений, например, повышенного периода полураспада *in vivo* или сниженной необходимой дозировки. Соединения настоящего изобретения, меченные изотопами, можно в общем случае получать по методикам, раскрытым на схемах или в нижеописанных примерах и способах получения, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с меченными изотопами атомами.

При описании любой формулы, приведенной в настоящем документе, выбор конкретной функциональной группы из списка возможных вариантов для указанной переменной не означает определение такого же выбора вариантов для такой переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, то выбор варианта из указанного перечня в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

Термин «C_{n-m}алкил» означает линейную или разветвленную алифатическую цепь с общим количеством N атомов углерода в цепи, удовлетворяющим условию $n \leq N \leq m$, где $m > n$.

Если одно и то же множество заместителей назначается различным группам, подразумевается, что специфическое отдельное назначение заместителя каждой из таких групп выполняется независимо по отношению к конкретному отдельному назначению заместителей остальных групп. в качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения, если каждая из групп Q и R может представлять собой H или F, выбор H или F для Q осуществляется независимо от выбора H или F для R, поэтому выбор назначения для Q не определяет выбор назначения для R, или наоборот, если явно не указано иное. Иллюстративное перечисление пунктов формулы изобретения в этом отношении будет толковаться как «каждое соединение из Q и R независимо представляет собой H или F», или «каждое соединение из Q и R независимо выбрано из группы, состоящей из H и F».

Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси (рацемические или другие). Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

В другом примере цвиттер-ионное соединение будет включено в настоящий документ путем ссылки на соединение, которое, как известно, образует цвиттер-ион, даже если оно явно не упоминается в своей цвиттер-ионной форме. Такие термины, как «цвиттер-ион», «цвиттер-ионы», а также их синонимы «цвиттер-ионное (-ые) соединение (-я)», являются стандартными рекомендованными ИЮПАК терминами, которые хорошо известны и входят в стандартные наборы определенных научных названий. в этой связи термину «цвиттер-ион» присвоен уникальный идентификатор CHEBI:27369 в Словаре химических объектов биологического интереса (ChEBI). Как

по существу хорошо известно, цвиттер-ион или цвиттер-ионное соединение представляет собой нейтральное соединение, имеющее формальные единичные заряды противоположных знаков. Иногда для этих соединений также применяется термин «внутренние соли». в других источниках эти соединения называются «диполярными ионами», хотя в некоторых источниках последний термин считается неправильным. в качестве конкретного примера аминоктановая кислота (аминокислота глицин) имеет формулу $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ и в некоторых средах (в данном случае в нейтральной среде) существует в форме цвиттериона $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Цвиттер-ионы, цвиттер-ионные соединения, внутренние соли и диполярные ионы в известных и хорошо обоснованных значениях перечисленных терминов входят в объем настоящего изобретения, что без труда определит средний специалист в данной области. Поскольку нет необходимости называть каждый отдельный вариант осуществления, который может представить себе средний специалист в данной области, в настоящем документе не приводятся явно структуры цвиттер-ионных соединений, соответствующие соединениям настоящего изобретения. Однако все такие структуры являются частью вариантов осуществления настоящего изобретения. в настоящем документе отсутствуют дополнительные примеры в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде, приводящие к различным формам каждого конкретного соединения, хорошо известны среднему специалисту в данной области.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретного фрагмента из перечня возможных вариантов для указанной переменной не означает определение такого выбора варианта для переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, то выбор варианта из указанного перечня в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

В качестве первого примера терминологии заместителей, если заместитель $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 , а заместитель $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4 , эти обозначения относятся к вариантам осуществления данного изобретения, приведенным в соответствии с вариантами, где $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4 ; а также эквивалентам

каждого из таких вариантов. Более краткую терминологию « $S_{\text{пример}}^1$ представляет собой один из S_1 и S_2 , а $S_{\text{пример}}^2$ представляет собой один из S_3 и S_4 » соответственно применяют в настоящем документе для краткости, а не для ограничения. Приведенный выше первый пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначений заместителей, описанных в настоящем документе.

Более того, если для любого элемента химической структуры или заместителя приводится более одного обозначения, варианты осуществления настоящего изобретения содержат различные, принимаемые независимо, сочетания вариантов из перечисленных обозначений, а также их эквиваленты. в качестве второго примера терминологии заместителей, если в настоящем документе описано, что если заместитель $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 , то этот перечень относится к вариантам осуществления настоящего изобретения, для которых $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой одно из S_1 и S_2 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой одно из S_1 и S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой одно из S_2 и S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой одно из S_1 , S_2 и S_3 ; и $S_{\text{пример}}$ представляет собой любой эквивалент каждого из этих вариантов. Для краткости изложения, но не с целью ограничения, в настоящем документе соответственно применяется сокращенная терминология: « $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 ». Приведенный выше второй пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначения заместителей, описанных в настоящем документе.

Предполагается, что номенклатура « C_i -C», где $j > i$, используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, предназначена для указания вариантов осуществления настоящего изобретения, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода от i до j , включая i и j . в качестве примера термин 1-C_3 или C_{1-3} относится независимо к вариантам осуществления, в которых имеется один атом углерода (C_1), вариантам осуществления, в которых имеются два атома углерода (C_2), и вариантам осуществления, в которых имеются три атома углерода (C_3).

«Фармацевтически приемлемая соль» означает соль кислоты или основания соединения, представленного формулой (I), которое является нетоксичным, биологически переносимым или иным образом биологически приемлемым для

введения субъекту. См. S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 и *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются соли, которые имеют

5 фармацевтический эффект и приемлемы для контакта с тканями пациентов без ненужной токсической, раздражающей или аллергической реакции.

Соединение формулы (I) может иметь в достаточной степени кислотную группу, в достаточной степени основную группу или оба типа функциональных групп и вступать в соответствующие реакции с рядом неорганических или органических

10 оснований, а также неорганических или органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты,

15 пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилосульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты,

20 цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Соединения формулы (I) могут содержать по меньшей мере один основной атом азота, поэтому желательная фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любой соответствующей известной специалистам методике, например, обработкой

25 свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т. п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота,

30 гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая

кислота или галактурановая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любой совместимой смесью кислот, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любой другой кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные.

Соединения формулы (I) могут содержать функциональную группу карбоновой кислоты, желательная фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любому приемлемому способу, например посредством обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочноземельного металла, любая совместимая смесь оснований, таких как приведенные в настоящем документе в виде примеров, и любого другого основания и их смеси, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заместители в свете обычного уровня знаний в данной технологии. Иллюстративные примеры приемлемых солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммониевые соли, карбонаты, гидрокарбонаты, соли первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, такие как бензиламин, пирролидины, пиперидин, морфолин, пиперазин, *N*-метил-глюкамин и трометамин, и неорганические соли, производные натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения изобретения, включая их фармацевтически приемлемые соли, отдельно или в комбинации (совокупно называемые «активным агентом» или «активными агентами»), настоящего изобретения можно использовать в качестве модуляторов MGL в способах изобретения. Такие способы модуляции MGL включают использование терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения настоящего изобретения.

Для каждого и любого способа по настоящему изобретению настоящее изобретение предусматривает дополнительный вариант осуществления, относящийся к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли

для применения в этом способе. в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии.

Для каждого и любого способа по настоящему изобретению настоящее изобретение предусматривает дополнительный вариант осуществления, относящийся к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для такого способа. в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата.

В некоторых вариантах осуществления модулятор MGL является ингибитором и используется у субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, связанного с активностью рецептора MGL, например, от таких, которые описаны в настоящем документе. Подразумевается, что симптомы или болезненные состояния включены в объем понятия «заболевания, расстройства или медицинские состояния»

Соответственно, настоящее изобретение относится к способам применения активных агентов, описанных в настоящем документе, для лечения субъектов, у которых диагностировано или которые страдают от заболевания, расстройства или состояния, связанного с активностью рецептора MGL. в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» относится к введению пациенту активного агента или композиции по настоящему изобретению с целью терапевтического или профилактического благоприятного влияния посредством модуляции активности рецептора MGL. Лечение включает обращение течения, облегчение симптомов, ослабление, замедление развития, уменьшение тяжести или профилактику заболевания, расстройства или состояния, одного или более симптомов такого заболевания, расстройства или состояния, связанного с модуляцией MGL. Термин «пациент» относится к млекопитающему пациенту, требующему такого лечения, такому как человек.

Термин «композиция» обозначает продукт, включающий установленные ингредиенты в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, полученный непосредственно или опосредованно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

Предусмотрено, что термин «ингибитор MGL» охватывает соединение, которое взаимодействует с MGL для существенного снижения или устранения его каталитической активности, тем самым повышая концентрации его субстрата (-ов).

Термин «MGL-модулированный» используют для обозначения состояния зависимости от модуляции фермента MGL, включая состояние зависимости от ингибирования фермента MGL. Данное описание относится к способам лечения, облегчения симптомов и/или профилактики заболеваний, медицинских состояний или расстройств, связанных с болью (в том числе воспалительной болью), а также психических расстройств, неврологических расстройств, раковых заболеваний и заболеваний глаз путем введения терапевтически эффективных количеств модуляторов MGL субъектам, нуждающимся в этом.

Термин «модуляторы» включает в себя как ингибиторы, так и активаторы, причем термин «ингибиторы» относится к соединениям, которые снижают, предотвращают, деактивируют, десенсибилизируют или понижают экспрессию или активность MGL, а «активаторы» представляют собой соединения, которые увеличивают, активируют, облегчают, сенсibiliзируют или повышают экспрессию или активность MGL.

Если не указано иное, используемый в настоящем документе термин «влиять» или «подверженный влиянию» (когда речь идет о заболевании, состоянии или расстройстве, зависящего от ингибирования MGL) включает снижение частоты и/или тяжести одного или более симптомов или проявлений указанного заболевания, состояния или расстройства; и/или включает в себя предотвращение развития одного или более симптомов или проявлений указанного заболевания, медицинского состояния или расстройства или развития заболевания, состояния или расстройства.

В способах лечения в соответствии с данным изобретением терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с изобретением вводят субъекту, у которого диагностировано, или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» обозначает количество или дозу, достаточную для достижения по существу требуемого терапевтического или профилактического эффекта у субъектов, требующих такого лечения при указанном заболевании, расстройстве или медицинском состоянии. Эффективные количества или дозировки активных веществ настоящего изобретения могут быть определены стандартными

способами, например моделированием, исследованиями с повышением дозы или клиническими испытаниями с учетом стандартных факторов, таких как способ или путь введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика вещества, степень тяжести и характер течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующий или текущий курс лечения объекта, состояние здоровья и реакция объекта на лекарственные средства, а также мнение лечащего врача. Для человека весом 70 кг иллюстративной приемлемой дозировкой является количество от около 1 до 1000 мг/день для приема за один или несколько раз (например, два, три, четыре раза в день или согласно требованиям метода).

10 После улучшения состояния субъекта, облегчения симптомов заболевания или расстройства можно корректировать дозу для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка, или частота введения, или и то и другое могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается требуемый терапевтический или профилактический эффект.

15 Разумеется, если проявления симптомов ослаблены до приемлемого уровня, лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов субъектам может потребоваться длительное периодическое лечение.

Кроме того, соединения настоящего изобретения предназначены для применения отдельно, в комбинации с одним или более из других соединений настоящего изобретения или в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения описанных ниже состояний. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить в виде отдельной лекарственной формы вместе с по меньшей мере одним соединением настоящего изобретения, с активными агентами изобретения или включать их в фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением. в одном иллюстративном варианте осуществления дополнительные активные ингредиенты представляют собой компоненты с известной или доказанной эффективностью при лечении состояний, расстройств или заболеваний, связанных с модуляцией MGL, например, другой ингибитор MGL или соединение с активностью в отношении другой мишени, связанной с конкретным состоянием, расстройством или заболеванием. Упомянутая комбинация компонентов может служить для повышения эффективности (например, путем включения в состав данной комбинации соединения, повышающего эффективность или активность агента в соответствии с настоящим изобретением), ослабления одного или более побочных

эффектов или снижения требуемой дозировки активного агента в соответствии с настоящим изобретением.

Применительно к ингибированию мишени «эффективное количество» означает количество, достаточное для воздействия на модуляцию MGL.

5 Активные агенты настоящего изобретения предусмотрены для самостоятельного использования или в комбинации с одним или более дополнительными активными компонентами для приготовления фармацевтических композиций изобретения. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с изобретением.

10 Фармацевтически приемлемые наполнители, обычно используемые в фармацевтических композициях, представляют собой вещества, которые являются нетоксичными, биологически переносимыми и иным образом биологически подходящими для введения пациенту, такие как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента, а также совместимое с этим агентом. Примеры таких эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

15 Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получать с применением фармацевтически приемлемых эксципиентов и методик приготовления, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, приемлемым путем доставки, например, перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

20 Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиториев. Композиции могут быть получены для любого одного из множества способов введения, таких как внутривенная инфузия, местное нанесение или пероральное введение. Предпочтительно композиции могут быть получены для перорального введения.

25 Для перорального введения активные агенты изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток, капсул или гранул или в виде раствора, эмульсии или

суспензии. Для приготовления композиций для перорального применения активные агенты могут быть смешаны с получением дозы, например, иллюстративного диапазона для человека массой 70 кг от около 1 до 1000 мг/день для приема за один или несколько раз.

5 Таблетки для перорального введения могут включать в себя активный (-ые) компонент (-ы), смешанный (-ые) с совместимыми фармацевтически приемлемыми
 10 эксципиентами, такими как разбавители, вещества для улучшения распадаемости таблеток, связывающие вещества, смазывающие вещества, подсластители, вкусовые добавки, красители и консерванты. Приемлемые инертные наполнители включают
 в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т. п. Примеры жидких
 15 эксципиентов для перорального применения включают в себя этанол, глицерин, воду и т. п. Примеры веществ для улучшения распадаемости таблеток представляют собой крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), натрия крахмал гликолят,
 20 микрокристаллическую целлюлозу и альгиновую кислоту. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При
 необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-
 25 кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального введения включают в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы или капсулы из (гидроксипропил)метилцеллюлозы. Для
 30 приготовления твердых желатиновых капсул активные компоненты могут быть смешаны с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизированы или представлены в сухом
 35 виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать: фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие
 агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т. п.);
 40 неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду;

консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, при необходимости, ароматизирующие или красящие агенты.

5 Активные агенты данного изобретения также можно вводить непероральным образом. Например, композиции могут быть приготовлены для ректального введения в виде суппозитория, клизмы или пены. в случае композиций для парентерального введения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное введение, агенты изобретения могут быть приготовлены в виде стерильных водных растворов или суспензий с добавлением соответствующих буферных растворов до 10 получения требуемых значений pH и изотоничности, либо в виде парентерально приемлемого масла. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Подобные лекарственные формы могут быть приготовлены в виде однократной формы, такой как ампулы или одноразовые приспособления для инъекций, в виде многократной формы, такой как 15 флаконы, из которых может быть отобрано требуемое количество препарата, или в твердой форме или форме первичного концентрата, который может быть использован для приготовления композиций для инъекций. Типичные дозы для инфузии находятся в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин вещества в виде смеси с фармацевтическим носителем в течение промежутка времени от нескольких минут до нескольких дней.

20 Для местного применения агенты могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,01% до около 20% лекарственного средства в несущей среде, предпочтительно 0,1–10%. в другом способе введения агенты изобретения могут применяться в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

25 Альтернативно в способах изобретения активные вещества могут быть введены путем ингаляции, через нос или рот, например, в виде спрея, содержащего также соответствующий носитель.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания, 30 расстройства или медицинского состояния, связанного с модуляцией MGL, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества активного агента.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания, расстройства или состояния, связанного с модуляцией MGL, включающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Соединения формулы (I) применимы в способах лечения, облегчения симптомов и/или профилактики заболевания, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MGL. Такие способы включают в себя введение субъекту, включая животное, млекопитающее и человека, требующему такого лечения, облегчения и/или профилактики, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли.

В частности, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры подходят для лечения, облегчения и/или профилактики заболеваний, состояний или расстройств, вызывающих боль, психические расстройства, неврологические расстройства, раковые заболевания и болезни глаз. Более конкретно, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры подходят для лечения, облегчения и/или профилактики воспалительной боли, большого депрессивного расстройства, терапевтически резистентной депрессии, депрессии, сопровождающейся тревожностью, или биполярного расстройства путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопа, N-оксида, сольвата или стереоизомера, как указано в настоящем документе.

1) Боль

Примеры воспалительной боли включают без ограничения боль, вызванную заболеванием, состоянием, расстройством или болезненным состоянием, включая воспалительное заболевание кишечника, висцеральную боль, мигрень, послеоперационную боль, остеоартрит, ревматоидный артрит, боль в спине, боль в пояснице, боль в суставах, боль в животе, боль в груди, родовые схватки, заболевания опорно-двигательного аппарата, кожные заболевания, зубную боль, изжогу, ожог, солнечный ожог, укус змеи, укус ядовитой змеи, укус паука, укус насекомых, нейрогенный мочевого пузыря, интерстициальный цистит, инфекцию мочевыводящих путей, ринит, контактный дерматит/гиперчувствительность, зуд, экзему, фарингит,

мукозит, энтерит, синдром раздраженного кишечника, холецистит, панкреатит, постмастэктомический болевой синдром, менструальную боль, эндометриоз, боль вследствие физической травмы, головную боль, синусовую головную боль, головную боль напряжения или арахноидит.

5 Одним из типов воспалительной боли является воспалительная гипералгезия/гиперчувствительность. Примеры воспалительной гипералгезии включают заболевание, состояние, расстройство или болезненное состояние, включая воспаление, остеоартрит, ревматоидный артрит, боль в спине, боль в суставах, боль в животе, заболевания опорно-двигательного аппарата, кожные заболевания, 10 послеоперационную боль, головные боли, зубную боль, ожог, солнечный ожог, укус насекомых, нейрогенный мочевой пузырь, недержание мочи, интерстициальный цистит, инфекцию мочевыводящих путей, кашель, астму, хроническое обструктивное заболевание легких, ринит, контактный дерматит/гиперчувствительность и/или кожную аллергию, зуд, экзему, фарингит, энтерит, синдром раздраженного кишечника, 15 воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона, язвенный колит, доброкачественную гипертрофию предстательной железы и гиперчувствительность носа.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, облегчения и/или профилактики воспалительной висцеральной гипералгезии, которой 20 сопутствует повышенная висцеральная раздражительность, который включает в себя, состоит или в основном состоит из стадии введения нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопа, N-оксида, сольвата или стереоизомера. в дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к 25 способу лечения воспалительной соматической гипералгезии, при которой существует чувствительность к тепловым, механическим и/или химическим раздражителям, включающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопа, N-оксида, сольвата или стереоизомера.

30 Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения, облегчения симптомов и/или предотвращения невропатической боли. Примеры невропатической боли включают в себя боль, вызванную заболеванием, состоянием, расстройством или болезненным состоянием, включая рак,

неврологические расстройства, хирургию позвоночника и периферических нервов, опухоль головного мозга, травматическое повреждение мозга (ТБИ), травму спинного мозга, хронический болевой синдром, фибромиалгию, синдром хронической усталости, волчанку, саркоидоз, периферическую нейропатию, двустороннюю периферическую
 5 нейропатию, диабетическую нейропатию, центральную боль, нейропатии, связанные с повреждением спинного мозга, инсульт, амиотрофический боковой склероз (АБС), болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, седалищный неврит, невралгию
 10 нижнечелюстного сустава, периферический неврит, полиневрит, боль в суставах, фантомную боль, переломы костей, ротовую невропатическую боль, синдром Шарко, комплексный регионарный болевой синдром I и II (CRPS I/II), радикулопатию, синдром
 Гийена-Барре, парестетическую мералгию, синдром жжения ротовой полости, неврит зрительного нерва, постфебрильный неврит, мигрирующий неврит, сегментарный неврит, неврит Гомбо, нейронит, шейно-плечевую невралгию, краниальную невралгию,
 15 синдром Ханта, невралгию языкоглоточного нерва, мигренозную невралгию, идиопатическую невралгию, межреберную невралгию, невралгию молочной железы, синдром Мортон, синдром носового нерва, затылочную невралгию,
 постгерпетическую невралгию, каузалгию, болезнь Митчелла, невралгию Сладера, невралгию крылонебного узла, невралгию надглазничного нерва, невралгию тройничного нерва, вульводинию, невралгию видиева нерва или нейропатию,
 20 вызванную химиотерапией.

Одним из видов невропатической боли является невропатическая холодовая аллодиния, которая может характеризоваться наличием связанного с нейропатией аллодинического состояния с повышенной чувствительностью к холодовым
 25 раздражителям. Примеры невропатической холодовой аллодинии включают в себя аллодинию, вызванную заболеванием, медицинским состоянием, расстройством или болезненным состоянием, включая невропатическую боль (невралгию), боль,
 вызванную хирургическим вмешательством на позвоночнике и периферическом нерве или травмой, травматическое повреждение головного мозга (ТБИ). невралгию
 30 тройничного нерва, постгерпетическую невралгию, каузалгию, периферическую нейропатию, диабетическую нейропатию, центральную боль, инсульт, периферический неврит, полиневрит, комплексный регионарный болевой синдром I и II (CRPS I/II) и
 радикулопатию.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, облегчения и/или профилактике невропатической холодовой аллодинии с повышенной чувствительностью к холодovým раздражителям, включающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопа, N-оксида, сольвата или стереоизомера.

2) Психические расстройства

Примеры психических расстройств включают в себя, без ограничений, тревожные состояния, такие как социальное беспокойство, посттравматическое стрессовое расстройство, фобии, социофобию, особые фобии, паническое расстройство, синдром навязчивых состояний, острое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, и генерализованное тревожное расстройство, а также депрессию, такую как большая депрессия, биполярное расстройство, сезонное аффективное расстройство, послеродовая депрессия, маниакальная депрессия и биполярная депрессия, расстройства настроения и аффективные расстройства настроения, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включая, но не ограничиваясь, биполярное расстройство I типа депрессивной, гипоманиакальной, маниакальной и смешанной форм; биполярное расстройство II типа; депрессивные расстройства, такие как одиночный депрессивный эпизод или рецидивирующее большое депрессивное расстройство; малое депрессивное расстройство; резистентная к лечению депрессия; тревожная депрессия; биполярное расстройство; послеродовое депрессивное расстройство; депрессивные расстройства с психотическими симптомами; устойчивые расстройства настроения, такие как циклотимия, дистимия, эутимия; и предменструальное дисфорическое расстройство; психозы.

3) Неврологические расстройства

Примеры неврологических расстройств включают в себя, без ограничений, треморы, дискинезии, дистонии, спастичность, синдром Туретта; нейромиеелит зрительного нерва, болезнь Паркинсона; болезнь Альцгеймера; старческое слабоумие; болезнь Хантингтона; Эпилепсия/судорожные расстройства и расстройства сна.

4) Раковые заболевания:

Примеры онкологических заболеваний включают в себя, без ограничений, доброкачественные опухоли кожи, опухоли предстательной железы, опухоли яичников

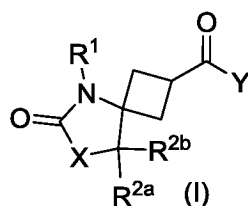
и опухоли головного мозга (глиобластомы, медуллоэпителиомы, медуллобластомы, нейробластомы, опухоли эмбрионального происхождения, астроцитомы, астробластомы, эпендимомы, олигодендроглиомы, нейроэпителиомы, эпифизарную опухоль, эпендимобластомы, злокачественные менингиомы, саркоматоз, злокачественные меланомы, шванномы).

5) Заболевания глаз

Примеры заболеваний глаз включают без ограничения глазную гипертензию, глаукому, дегенерацию и апоптоз ганглионарных клеток сетчатки и нейроретинальных клеток.

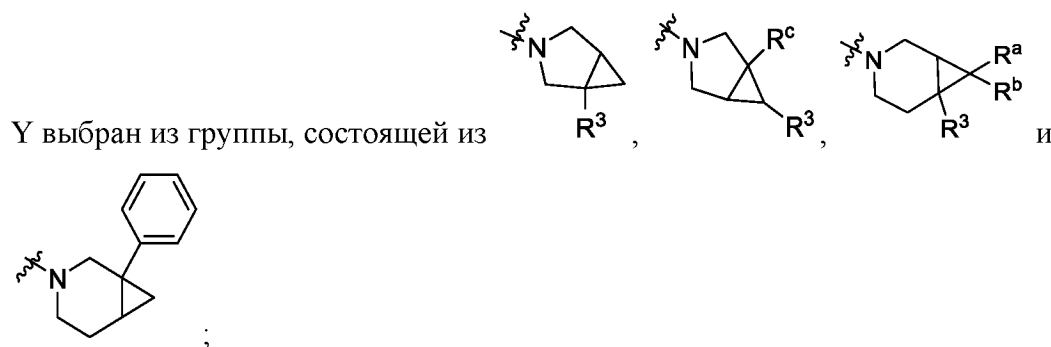
В других вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ модулирования активности рецептора MGL, когда такой рецептор находится в субъекте, включая воздействие на рецептор MGL терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из перечисленных в изобретении.

Варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой соединения формулы (I),



где

X представляет собой CH₂ или O;



R¹ представляет собой H;

R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила,

замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋

₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: Н и галогена; и

R^c представляет собой Н или CH₃;

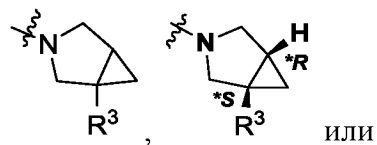
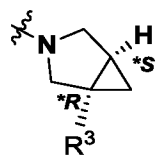
- 5 и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где X представляет собой CH₂.

- 10 Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), в котором X представляет собой О.

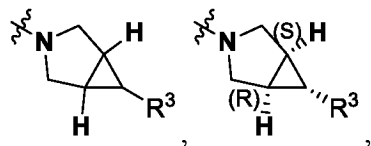
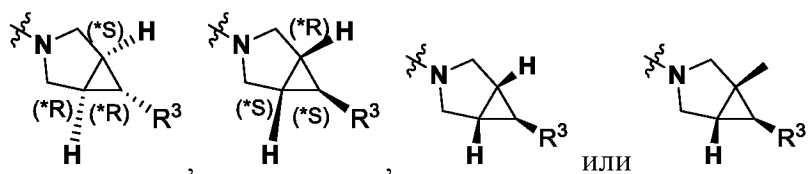
Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет

собой соединение формулы (I), где Y представляет собой



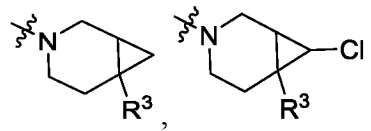
Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет

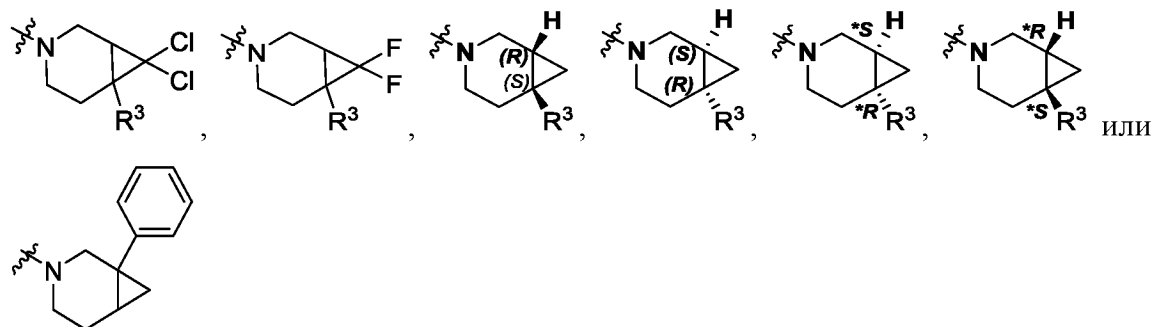
- 15 собой соединение формулы (I), где Y представляет собой



Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет

собой соединение формулы (I), где Y представляет собой



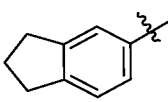


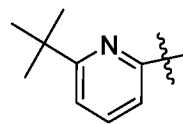
Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^a и R^b представляют собой H.

- 5 Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^a и R^b каждый независимо представляет собой H и Cl.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^a и R^b представляют собой F.

- 10 Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет

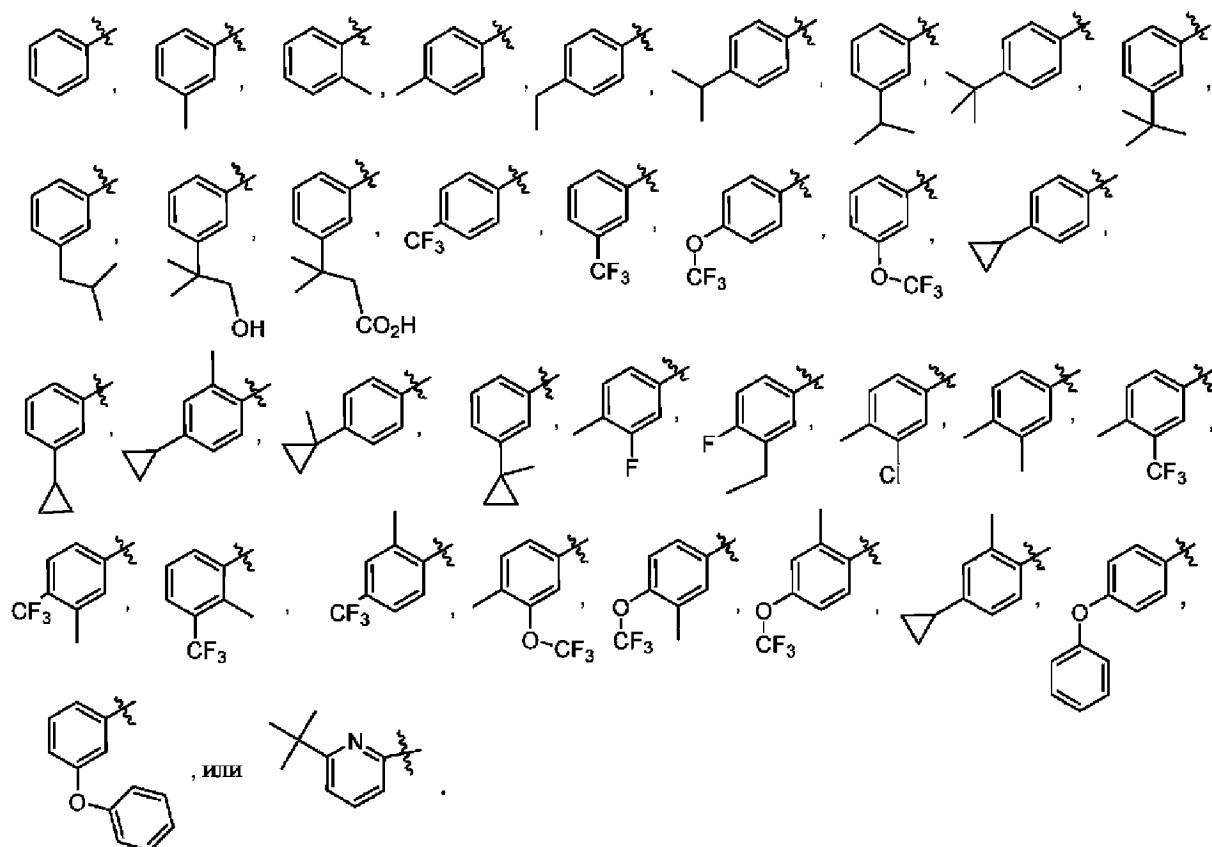
собой соединение формулы (I), где R^3 представляет собой  или



Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^3 представляет собой фенил или фенил,

- 15 замещенный одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CF_3 , OCF_3 , циклопропила, циклопропила, замещенного CH_3 , и О-фенила.

- 20 Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^3 представляет собой



Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R³ представляет собой 3-трет-бутилфенил, 4-трет-бутилфенил, 4-метил-3-трифторметилфенил или 3,4-диметилфенил.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, как показано ниже в таблице 1.

№ прим.	Название соединения
1	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
2	(2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
3	(2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
4	(рац)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
5	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
6	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;

№ прим.	Название соединения
7	(2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
8	(2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
9	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
10	(2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
11	(2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
12	(рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
13	(рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
14	(2r,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
15	(2r,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
16	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
17	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
18	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
19	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
20	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(орто-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
21	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(мета-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
22	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
23	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
24	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
25	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
26	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;

№ прим.	Название соединения
27	(рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
28	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
29	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
30	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
31	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
32	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
33	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
34	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
35	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
36	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
37	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
38	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
39	(рац)-(2s,4s)-2-(6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
40	(2s,4S)-2-((1R,6S)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
41	(2s,4R)-2-((1S,6R)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
42	(рац)-(2s,4s)-2-(7,7-Дифтор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
43	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
44	(2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
45	(2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
46	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;

№ прим.	Название соединения
47	(2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
48	(2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
49	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
50	(2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
51	(2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
52	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
53	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(орто-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
54	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
55	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
56	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(пара-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
57	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
58	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
59	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
60	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
61	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
62	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
63	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
64	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
65	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
66	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;

№ прим.	Название соединения
67	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
68	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
69	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
70	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
71	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
72	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
73	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
74	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
75	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
76	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
77	(рац)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
78	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
79	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
80	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
81	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
82	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
83	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
84	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
85	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
86	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;

№ прим.	Название соединения
87	(2 <i>r</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
88	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
89	(2 <i>r</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
90	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
91	(2 <i>r</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
92	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(2,3-Дигидро-1 <i>H</i> -инден-5-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он; и
93	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
94	(рац)-(2 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-2-(1-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
95	(2 <i>r</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i>)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
96	(2 <i>r</i> ,4* <i>R</i>)-2-((1* <i>S</i> ,5* <i>R</i>)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
97	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-1-Метил-6-(<i>орто</i> -толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
98	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(<i>орто</i> -Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
99	(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(3-(<i>трет</i> -Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
100	(2 <i>s</i> ,4* <i>R</i>)-2-((1* <i>S</i> ,5* <i>R</i> ,6* <i>S</i>)-6-(3-(<i>трет</i> -Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
101	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-Изобутилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
102	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(3,4-Диметилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
103	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-(<i>трет</i> -Бутил)фенил-5- <i>D</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
104	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
105	2-Метил-2-(3-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-((2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)пропановая кислота;
106	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-1-Метил-6-(3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;

№ прим.	Название соединения
107	(<i>rac</i>)-(2 <i>s</i> ,4 <i>*S</i>)-2-((1 <i>*R</i> ,5 <i>*S</i> ,6 <i>*R</i>)-1-Метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
108	(<i>rac</i>)-(2 <i>s</i> ,4 <i>*S</i>)-2-((1 <i>*R</i> ,5 <i>*S</i> ,6 <i>*R</i>)-6-(4-Циклопропилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
109	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
110	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
111	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-Этил-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
112	(<i>rac</i>)-(2 <i>s</i> ,4 <i>*S</i>)-2-((1 <i>*R</i> ,5 <i>*S</i> ,6 <i>*R</i>)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
113	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(2-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
114	(<i>rac</i>)-(2 <i>s</i> ,4 <i>*S</i>)-2-((1 <i>*R</i> ,5 <i>*S</i> ,6 <i>*R</i>)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
115	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
116	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-(6-(<i>трет</i> -Бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
117	(2 <i>s</i> ,4 <i>*R</i>)-2-((1 <i>*S</i> ,6 <i>*R</i>)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
118	(2 <i>s</i> ,4 <i>*S</i>)-2-((1 <i>*R</i> ,6 <i>*S</i>)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
119	(2 <i>r</i> ,4 <i>*S</i>)-2-((1 <i>*R</i> ,6 <i>*S</i>)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
120	(2 <i>r</i> ,4 <i>*R</i>)-2-((1 <i>*S</i> ,6 <i>*R</i>)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
121	(2 <i>r</i> ,4 <i>*S</i>)-2-((1 <i>*R</i> ,6 <i>*S</i>)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
122	(2 <i>r</i> ,4 <i>*R</i>)-2-((1 <i>*S</i> ,6 <i>*R</i>)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
123	(<i>rac</i>)-(2 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-2-(7-Хлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он; и
124	(<i>rac</i>)-(2 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-2-(7,7-Дихлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

Дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

- (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
- 5 (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
- (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
- 10 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он; и
- (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он; и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

- Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения
- 15 представляет собой соединение, которое представляет собой (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он; и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

- Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет
- 20 собой соединение, которое представляет собой (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

- Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, которое представляет собой (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-
- 25 (Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

- Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, которое представляет собой (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-
- 30 (Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

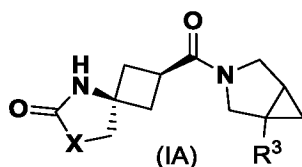
Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, которое представляет собой (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли

5 Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, которое представляет собой (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

10 Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, которое представляет собой (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

15 Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, которое представляет собой (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

20 Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IA):

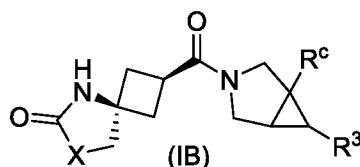


где

X представляет собой CH₂ или O; и

25 R³ выбран из группы, состоящей из: фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁-алкила, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IB):



где

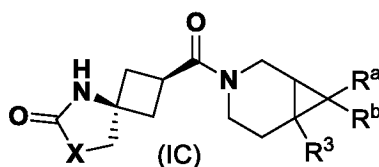
X представляет собой CH_2 или O;

R^3 выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1*H*-индена; пиридила, замещенного

- 5 C_{1-6} алкилом; фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкила, замещенного OH, C_{1-6} алкила, замещенного CO_2H , C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила и циклопропила; и

R^c представляет собой H или CH_3 .

- 10 Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IC):



где

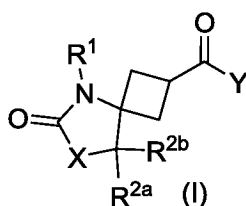
X представляет собой CH_2 или O;

- 15 R^3 выбран из группы, состоящей из: фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и C_3 - C_{6-6} циклоалкила, замещенного CH_3 ; и

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H, Cl и F.

- 20 Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую:

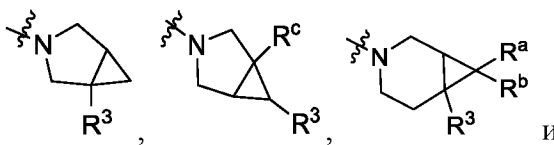
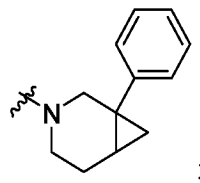
(A) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I)



- 25 где

X представляет собой CH_2 или O;

Y выбран из группы, состоящей из



5 R^1 представляет собой H;

R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R^3 выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C_{1-6} алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила,

10 замещенного OH, C_{1-6} алкила, замещенного CO_2H , C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, O-фенила и C_{3-6} циклоалкила, замещенного CH_3 ;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

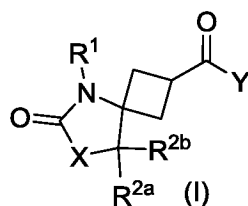
R^c представляет собой H или CH_3 ;

и фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры соединений формулы (I);

15 и (B) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения из Таблицы 1, а также фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры соединений из Таблицы 1, фармацевтически приемлемые пролекарства соединений из Таблицы 1 и фармацевтически активные метаболиты из Таблицы 1; и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

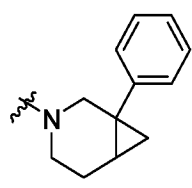
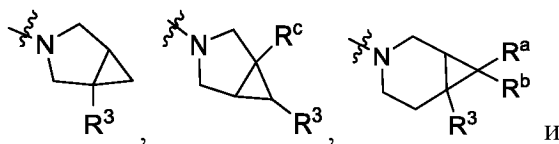
25 Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью рецептора MGL, включающий в себя введение субъекту, требующему такого лечения, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I):



где

X представляет собой CH₂ или O;

Y выбран из группы, состоящей из



5

R¹ представляет собой H;

R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного

10

C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋

6галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

R^c представляет собой H или CH₃;

15

и его фармацевтически приемлемых солей, изотопов, N-оксидов, сольватов и стереоизомеров нуждающемуся в этом субъекту.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (IA), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (IA), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IA) и фармацевтически активных метаболитов формулы (IA); и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

20

25

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (IB), а также фармацевтически приемлемых солей,

N-оксидов или сольватов соединений формулы (IB), фармацевтически приемлемых пролекарственных препаратов соединений формулы (IB) и фармацевтически активных метаболитов формулы (IC); и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

5 Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (IC), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (IC), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IC) и
10 фармацевтически активных метаболитов формулы (IC); и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Кроме того, в объем настоящего изобретения входят энантимеры и диастереомеры соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)). Кроме того, в объем настоящего изобретения входят фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды
15 или сольваты соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)). Кроме того, в объем изобретения входят фармацевтически приемлемые пролекарственные препараты из соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) и фармацевтически активные метаболиты соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)).

20 Кроме того, в объем изобретения входят изотопные варианты соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)), такие как, например, дейтерированные соединения формулы (I). Кроме того, в объем изобретения входят фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты изотопных вариантов соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)). Кроме того, в объем изобретения входят
25 фармацевтически приемлемые пролекарственные препараты из изотопных вариантов соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) и фармацевтически активные метаболиты изотопных вариантов соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)).

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от
30 заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью рецептора MGL, включающий введение субъекту, требующему такого лечения, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из

соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)), энантиомеров и диастереомеров соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)), изотопных вариантов соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) и фармацевтически приемлемых солей всех вышеперечисленных соединений.

- 5 Ниже описаны примеры соединений, используемые в способах изобретения, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Как будет очевидно специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы можно выбирать приемлемым образом так, чтобы
- 10 необходимые в конечном соединении заместители сохранялись при осуществлении схемы реакции с использованием при необходимости защитных групп или без них и получался требуемый продукт. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо требуемого в конечном соединении заместителя вводить подходящую группу, которая способна сохраняться при осуществлении схемы реакции, а затем при
- 15 необходимости может быть заменена на требуемую группу. Если не указано иное, все химические переменные определены, как указано выше со ссылкой на формулу (I). Реакции могут проводиться в температурном диапазоне от температуры плавления до температуры кипения растворителя, предпочтительно в диапазоне от 0 °C до температуры кипения растворителя. Реакционные смеси можно нагревать
- 20 традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции можно также проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры кипения с обратным холодильником растворителя.

В настоящем документе используются представленные ниже аббревиатуры и сокращения.

- 25 Таблица 2.

Термин	Сокращение
Бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$
Микролитр	мкЛ или мкл
Ацетонитрил	ACN, MeCN
Водный	водн.
Атмосфера	атм
<i>трет</i> -Бутилоксикарбонил	BOC или Boc
Бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат	BOP
Уширенный	уш.

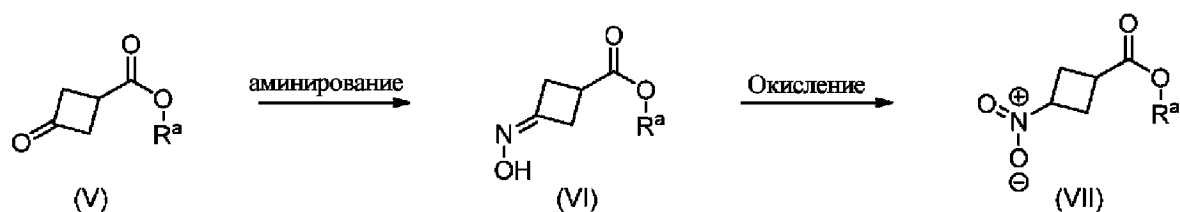
Термин	Сокращение
Мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)	CatacXium [®] A Pd G3
Диатомитовая земля	Celite [®]
1,8-дiazобикло[5.4.0]ундец-7-ен	DBU
<i>N,N'</i> -Дициклогексилкарбодиимид	DCC
Дихлорметан	ДХМ
Диизобутилалюминия гидрид	DIBAL-H
Диизопропиловый эфир	DIPE
<i>N</i> -Этилдиизопропиламин	DIPEA
4-Диметиламинопиридин	DMAP
1,2-Диметоксиэтан	DME
Диметилформамид	DMF
Диметилсульфоксид	ДМСО
1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид	EDC, EDAC или EDCI
Ионизация электрораспылением	ИЭР
Диэтиловый эфир	Эфир, Et ₂ O
Этилацетат	EtOAc или EA
Этанол	EtOH
Нормально-фазная хроматография на силикагеле	КФХ
Грамм	g
Часы	ч, час, часы
1-[Бис(диметиламино)метиле́н]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат	HATU
<i>N,N,N',N'</i> -Тетраметил- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат	HBTU
Гидроксибензотриазол	HOBT
Высокоэффективная жидкостная хроматография	ВЭЖХ
Герц	Гц
Изопропиловый спирт	<i>i</i> PrOH, IPA
<i>Трет</i> -бутоксид калия	KOtBu
Лития алюмогидрид	ЛАГ
Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией	ЖХМС
Молярный	М
Отношение массы к заряду	m/z
Метанол	MeOH
Миллиграммы	мг
Минута	мин.
Миллилитр	мл
Миллимоли	ммоль
Масс-спектрометрия	МС:

Термин	Сокращение
Нормальный	N
Ацетат натрия	NaOAc
N-бромсукцинимид	NBS
Ядерный магнитный резонанс	ЯМР
Палладий на углеродном носителе	Pd/C
Бис(добензилиденацетон)палладий	Pd(dba) ₂
Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)	Pd(dppf)Cl ₂
Тетракис(трифенилфосфин)палладий	Pd(PPh ₃) ₄
Частей на миллион	ч/млн
Защитная группа	PG
Осадок	ppt
Политетрафторэтилен	ПТФЭ
Бромтрипирролидинфосфония гексафторфосфат	PyBroP [®]
Обращенная фаза	ОФ
Время удерживания	R _t
Комнатная температура	к. т.
Насыщенный	насыщ.
Сверхкритическая флюидная хроматография	SFC
2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил	SPhos
Температура	T
2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид	T3P [®]
Триэтиламин	TEA
Трифторуксусная кислота	TFA
Трифторуксусный ангидрид	TFAA
Тетрагидрофуран	ТГФ
Тонкослойная хроматография	TLC
N,N,N',N'-Тетраметилэтилендиамин	ТМЭДА
Объем в миллиметрах растворителя на грамм субстрата	V или объемы

ПРЕПАРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

Ниже описаны примеры соединений, используемых в способах изобретения, путем ссылки на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения, а также следующие конкретные примеры.

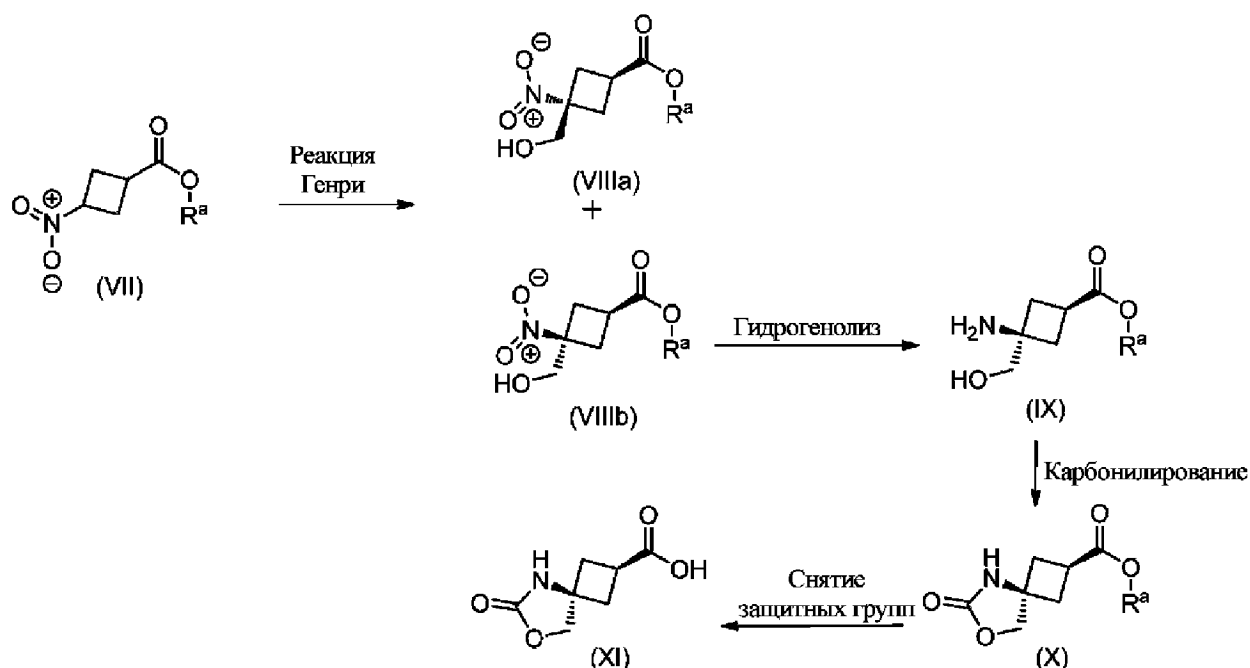
СХЕМА 1



В соответствии со схемой 1 соединение формулы (V), где R^a представляет собой C_{1-4} алкил, обрабатывали гидросиламином; с применением добавки, такой как ацетат натрия (NaOAc), и т. п.; в подходящем растворителе, таком как этанол (EtOH), и т. п.; с

получением соединения формулы (VI). Соединение формулы (VII) получали из соединения формулы (VI) с применением окислителя, такого как пероксид водорода, пероксигидрат мочевины и т. п.; в присутствии активатора, такого как трифторуксусный ангидрид (ТФУА), и т. п.; в присутствии основания, такого как двухосновный фосфат натрия, и т. п.; в растворителе, таком как ацетонитрил (АЦН), и т. п.

СХЕМА 2

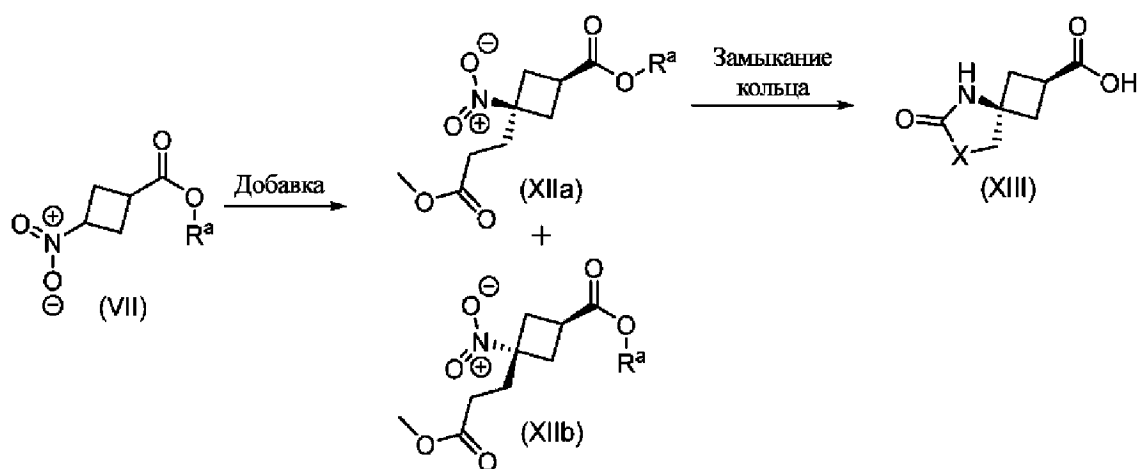


В соответствии со схемой 2 соединения формулы (VIIIa) и (VIIIb) получали путем осуществления взаимодействия соединения формулы (VII), где R^a представляет собой C_{1-4} алкил, с формальдегидом в присутствии основания, такого как триэтиламин (ТЭА), и т. п.; в растворителе, таком как АЦН, и т. п. Соединение формулы (IX) получали гидрогенолизом соединения формулы (VIIIb) в атмосфере газообразного

водорода (H_2) в присутствии катализатора, такого как палладий на углеродном носителе (Pd/C), и т. п.; в растворителе, таком как этилацетат ($EtOAc$), $EtOH$ и т. п. Соединение формулы (X) получали путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IX) с трифосгеном в присутствии основания, такого как ТЭА, и т. п.;

5 в растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), и т. п. Соединение формулы (XI) получали путем снятия защитных групп при помощи кислоты с соединения формулы (X) с применением кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), HCl в диоксане, и т. п.

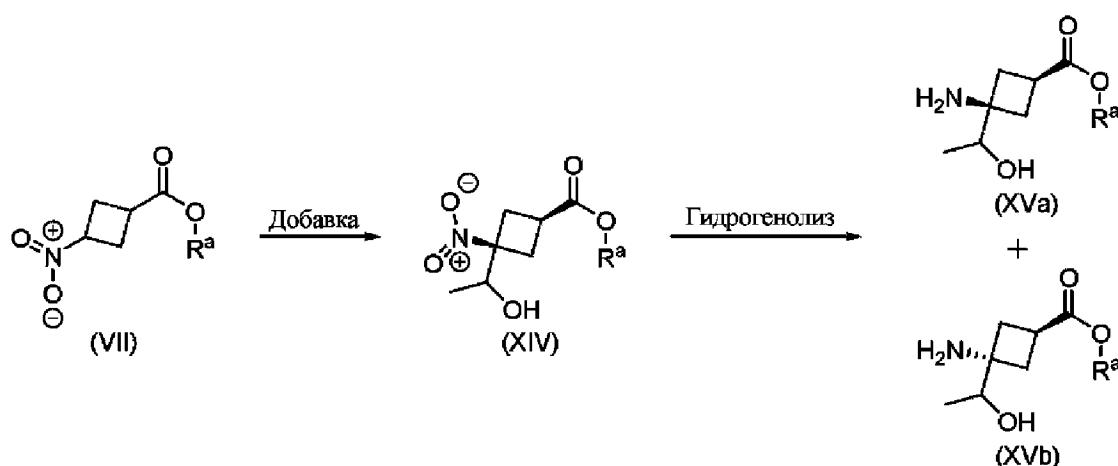
СХЕМА 3



В соответствии со схемой 3 соединения формулы (XIIa) и формулы (XIIb) получали реакцией Михаэля между соединением формулы (VII), где R^a представляет собой этил; и метилакрилатом; в присутствии основания, такого как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), и т. п.; в растворителе, таком как АЦН, и т. п.

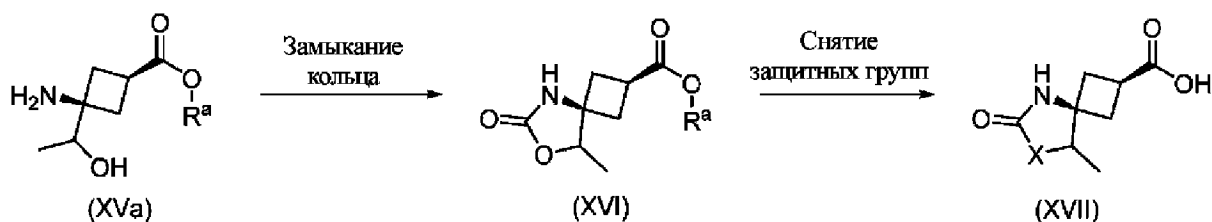
15 Восстановительным замыканием кольца соединения формулы (XIIa) с применением восстановителя, такого как борогидрид натрия ($NaBH_4$), и т. п.; добавки, такой как гексагидрат хлорида никеля (II), и т. п.; в подходящем растворителе, таком как метанол ($MeOH$), и т. п.; получали соединение формулы (XIII), где X представляет собой CH_2 .

СХЕМА 4



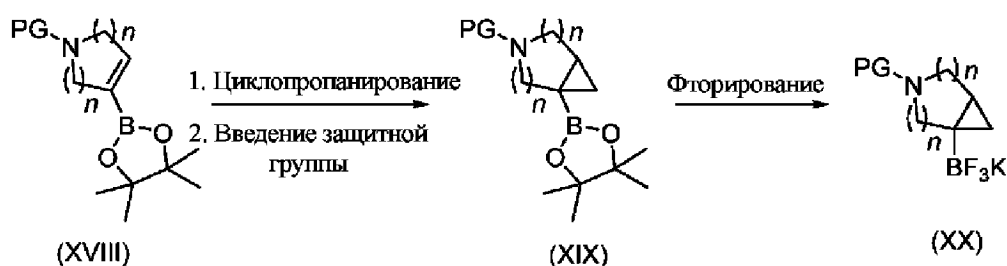
В соответствии со схемой 4 соединение формулы (XIV) может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения формулы (VII), где R^a представляет собой C_{1-4} алкил; с ацетальдегидом в присутствии основания, такого как ТЭА, и т. п.; в растворителе, таком как АЦН, и т. п, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры в течение 18 ч. Соединение формулы (XIV) может быть подвергнуто гидрогенолизу; с применением условий, описанных ранее, с получением соединений формулы (XVa) и (XVb).

СХЕМА 5



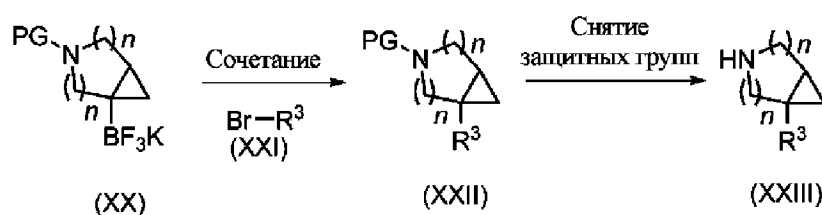
В соответствии со схемой 5 соединение формулы (XVa), где R^a представляет собой C_{1-4} алкил, может быть подвергнуто условиям замыкания кольца с трифосгеном с применением условий, описанных ранее, с получением соединения формулы (XVI). Соединение формулы (XVI) может быть подвергнуто кислотным условиям снятия защитных групп, описанным ранее, с получением соединения формулы (XVII), где X представляет собой O .

СХЕМА 6



В соответствии со схемой 6 коммерчески доступное или доступное при помощи синтеза соединение формулы (XVIII) реагировало типом реакции Симмонса–Смита с получением соединения формулы (XIX). Например, осуществляли взаимодействие соединения формулы (XVIII), где PG представляет собой ВОС и n независимо представляет собой 1 или 2, с диэтилцинком; диодметаном; и TFA; в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (DCM) и т. п.; при температурах в диапазоне от -40 °C до -15 °C. Защитную группу ВОС отщепляли при таких условиях. Защиту ВОС достигали с использованием ди-*трет*-бутилдикарбоната; подходящего основания, такого как ТЭА, и т. п.; и 4-диметиламинопиридина (ДМАП); в приемлемом растворителе, таком как THF, DCM и т. п.; с получением соединения формулы (XIX). Соединение формулы (XIX) обрабатывали гидрофторидом калия (KHF_2) в подходящем растворителе, таком как MeOH, и т. п.; при температуре в диапазоне от к. т. до температуры кипения растворителя с обратным холодильником; с получением соединения формулы (XX).

СХЕМА 7

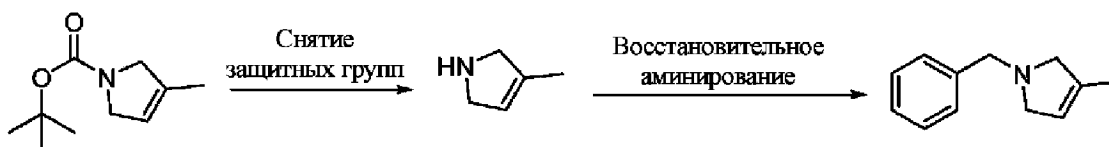


В соответствии со схемой 7 осуществляли взаимодействие соединения формулы (XX), где n независимо представляет собой 1 или 2, а PG представляет собой ВОС, с переменнo-замещенным бромбензолом формулы (XXI), где R^3 представляет собой подходящим образом замещенную арильную группу; катализатором, таким как мезилат[(ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (CatacXium® A Pd G3), и т. п.; основанием, таким как карбонат цезия (Cs_2CO_3), и т. п.; в смеси растворителей, таких как толуол/вода, и т. п.; при температурном диапазоне от 80 °C до 100 °C; в течение 18 часов; с получением соединения формулы (XXII).

Расщепление защитной группы на соединении формулы (XXII) достигается в соответствии с процедурами, известными специалистам в настоящей области. Например, при помощи кислотных условий, таких как ТФУ/ДХМ, HCl/диоксан, и т. п., получали соединение формулы (XXIII).

5

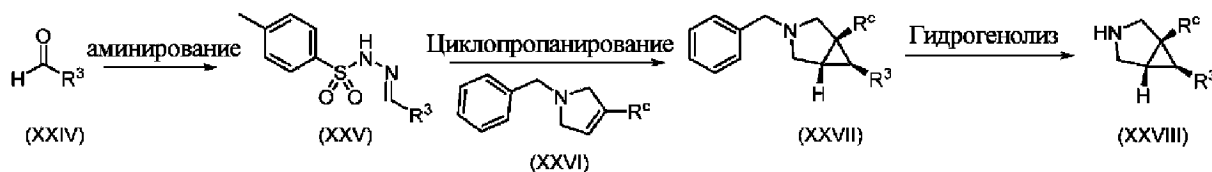
СХЕМА 8



10

В соответствии со схемой 8 с *tert*-бутил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата снимали защитные группы с использованием условий, описанных ранее, с получением 3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола. 3-Метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол подвергали восстановительному аминированию с бензальдегидом с применением восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как ДХМ и т. п. с получением 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола.

СХЕМА 9



15

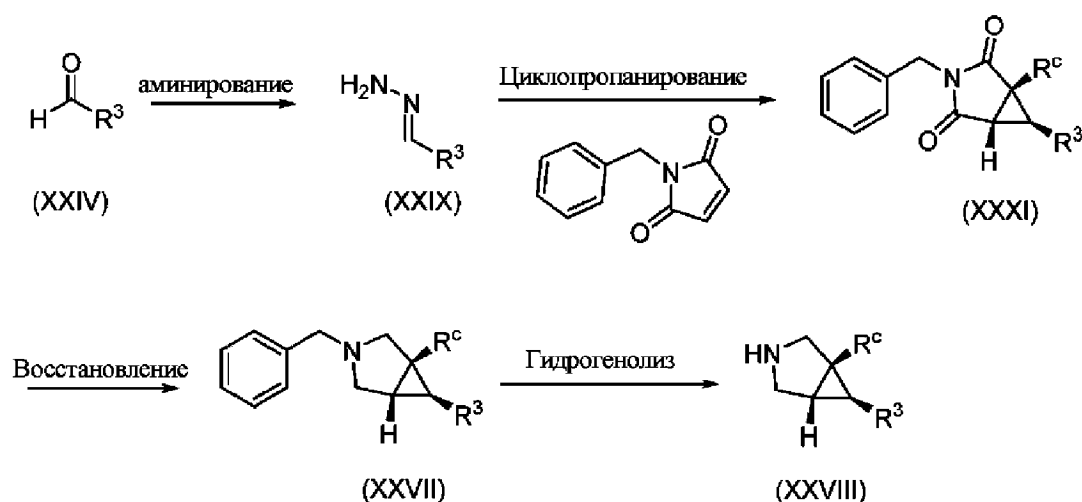
20

25

В соответствии со схемой 9 соединение формулы (XXIV), где R^3 представляет собой подходящим образом замещенную арильную группу, конденсировали с 4-метилбензолсульфонгидразидом; в подходящем растворителе, таком как ТГФ, MeOH и т. п.; при комнатной температуре в течение 1–16 ч с получением соединения формулы (XXV). Соединение формулы (XXV) обрабатывали основанием, таким как гидрид натрия (NaH), гидроксид натрия и т. п.; с или без добавки, такой как бензилтриэтиламмония хлорид; в растворителе, таком как ТГФ, толуол и т. п.; при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 80°C; в течение 1–2 часов; и осуществляли взаимодействие полученного арилазидо-промежуточного соединения в условиях циклопропанирования Симмонса-Смита в модификации Шаретта с соединением формулы (XXVI), где R^c представляет собой H или CH_3 ; с подходящим катализатором, таким как дийодид цинка, и т. п.; в растворителе, таком как DCM и т. п.; при комнатной температуре; в течение 1–16 ч; с получением соединения формулы (XXVII). Соединение формулы (XXVIII) получали гидрогенолизом соединения формулы (XXVII) в атмосфере H_2 ; в присутствии

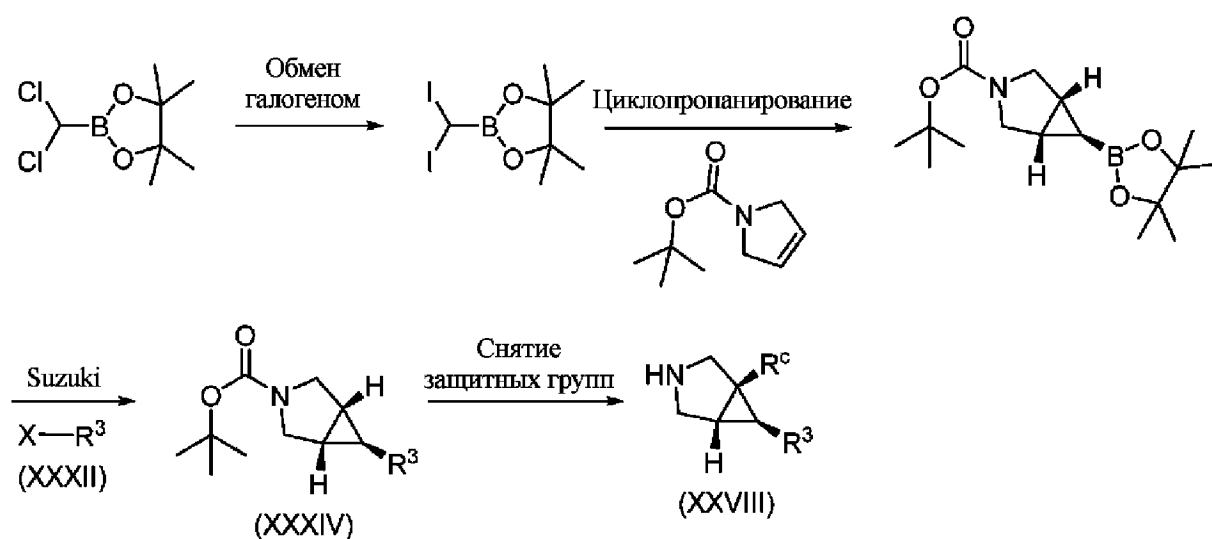
катализатора, такого как Pd/C и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как EtOAc, EtOH, MeOH, ТГФ и т. п. Альтернативно, соединение формулы (XXVIII) получали снятием защитных групп с соединения формулы (XXVII) с применением ацилирующего средства, такого как 1-хлорэтилхлорформат; основания, такого как ТЭА, и т. п.; в растворителе, таком как DCM и т. п.; с последующим перемешиванием в растворителе, таком как MeOH, и т. п.; при температуре 80 °C.

СХЕМА 10



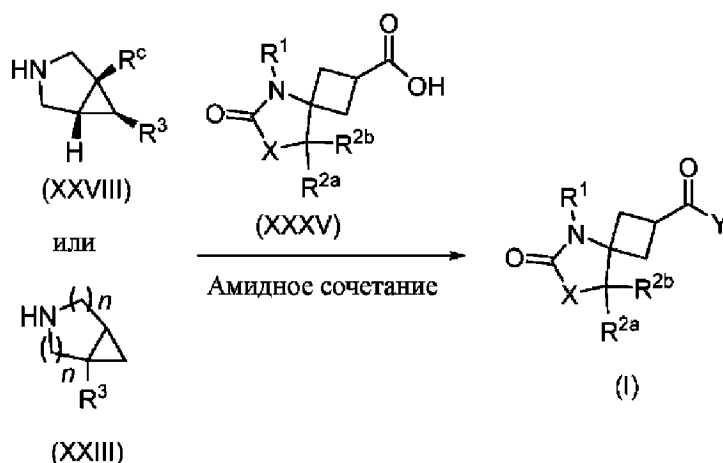
В соответствии со схемой 10 соединение формулы (XXIV), где R^3 представляет собой подходящим образом замещенную арильную группу, конденсировали с моногидратом гидразина; при комнатной температуре в течение 30 мин; с получением соединения формулы (XXIX). Соединение формулы (XXIX) обрабатывали оксидом марганца (IV); в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан и т. п.; при комнатной температуре; в течение 2 ч; и осуществляли взаимодействие полученного промежуточного соединения с *N*-бензилмалеимидом при температуре 100 °C в течение 16 ч с получением соединения формулы (XXXI). При условиях, известных специалисту настоящей области техники, соединение формулы (XXXI) восстанавливали восстановителем, таким как NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , диизобутилалюмогидрид (DIBAL-H) и т. п.; в подходящем растворителе, таком как ТГФ, MeOH, EtOH и т. п.; при температурах в диапазоне от -78 до 0 °C; в течение периода от 30 мин до 16 ч; с получением соединения формулы (XXVII), где R^c представляет собой H. Соединение формулы (XXVII) подвергали гидрогенолизу с использованием условий, описанных ранее, с получением соединения формулы (XXVIII).

СХЕМА 11



В соответствии со схемой 11 осуществляли взаимодействие пинакол(дихлорметил)бороната с йодидом натрия (NaI); в приемлемом растворителе, таком как ацетон, и т. п.; при температуре 55 °С в течение 72 ч с получением пинакол(дийодметил)бороната. Осуществляли взаимодействие или пинакол(дийодметил)бороната, или пинакол(дихлорметил)бороната с предварительно перемешанной смесью хлорида хрома (II); *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамина (ТМЭД); в подходящем растворителе, таком как THF и т. п.; перед добавлением *трет*-бутил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата и нагреванием до 50 °С в течение 20 ч с получением *трет*-бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата. Осуществляли взаимодействие *трет*-бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата при условиях сочетания Сузуки с подходящим образом замещенным арилгалогенидом формулы (XXXII), где R^3 представляет собой подходящим образом замещенную арильную группу и X представляет собой или йод, или бром; в присутствии палладиевого катализатора, такого как бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, CataCXium A Pd G₃, и т. п.; подходящего основания, такого как фосфат калия, Cs₂CO₃, и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как диоксан, вода, EtOH или их смесь; с получением соединения формулы (XXXIV). Соединение формулы (XXXIV) подвергали условиям снятия защитных групп, как описано ранее для соединения формулы (XXVIII), где R^c представляет собой H.

СХЕМА 12

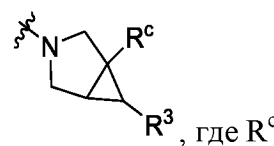


В соответствии со схемой 12 соединение формулы (I), где R^1 представляет собой водород и X представляет собой CH_2 или O , получали традиционными методами формирования амидной связи, такими как реакции сочетания, хорошо известными специалистам в настоящей области (например, НАТУ (1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат), ВОР (бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат), или путем превращения кислоты в хлорангидрид кислоты). Например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы (XXVIII), где R^c представляет собой H или CH_3 , и R^3 определен в п. 1; или соединения формулы (XXIII), где n каждый независимо представляет собой 1 или 2; с доступной при помощи синтеза подходящим образом замещенной карбоновой кислотой формулы (XXXV) (что включает соединение формулы (XI)), где кислота активирована соответствующим активирующим реагентом, например карбодиимидом, таким как *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC, EDAC или EDCI), необязательно в присутствии гидроксибензотриазола (HOBT) и/или катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (ДМАП); галогентрисаминофосфониевой соли, такой как (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (ВОР) или бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат ($PyBroP^R$); приемлемой соли пиридиния, такой как 2-хлор-1-метилпиридиния хлорид; или другим приемлемым связующим агентом, таким как *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (НВТУ), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (НАТУ), 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид ($T3P^R$) и т. п. Реакции сочетания проводили в приемлемом растворителе, таком как ДХМ, ТГФ, ДМФА и т. п., необязательно в присутствии третичного амина, такого как

N-метилморфолин, *N*-этилдиизопропиламин (ДИПЭА) или триэтиламин (ТЭА), при температуре в диапазоне от 0 °С до к. т. с получением соединения формулы (I).

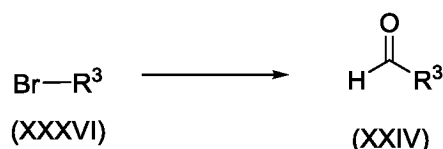
Соединение формулы (I), где R³ представляет собой фенил, замещенный C(CH₃)₂CO₂CH₃,

- 5 реагировало при условиях гидролиза, известных специалисту настоящей области техники, например, с применением основания, такого как LiOH•H₂O, и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как вода, 1,4-диоксан и т. п.; при комнатной температуре в течение до 16 часов с получением соединения формулы (I), где R³ представляет собой фенил, замещенный C(CH₃)₂CO₂H.



- 10 Соединение формулы (I), где Y представляет собой H, и R³ представляет собой фенил, замещенный I и трет-бутилом, реагировало в H-Cube[®] при условиях дейтерирования с непрерывным потоком с использованием D₂O в качестве источника для газообразного дейтерия; в присутствии катализатора, такого как Pd/C, и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как CD₃OD,
- 15 тетрагидрофуран-d₈ или их смесь; с получением (2*S*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*tert*-бутил)фенил-5-D)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она.

СХЕМА 13

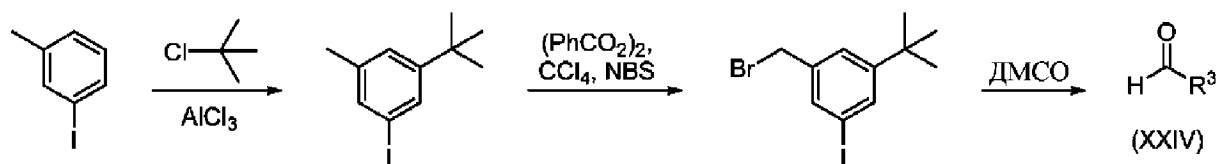


- 20 В соответствии со схемой 13 подходящим образом замещенный, коммерчески доступный арилбромид формулы (XXXVI), где R³ представляет собой фенил, замещенный одним или двумя членами, каждый независимо выбран из F или C₁₋₄алкила; реагировал с основанием, таким как *n*-BuLi, и т. п.; источником формила, таким как ДМФА и т. п.; в растворителе, таком как THF и т. п.; в течение 3 часов при
- 25 температуре -70 °С с получением соединения формулы (XXIV).

Соединение формулы (XXIV), где R³ представляет собой фенил, замещенный одним или двумя членами, каждый независимо выбран из Br или C₁₋₄алкила; реагировало при опосредованной металлом реакции кросс-сочетания с получением соединения формулы (XXIV), где R³ представляет собой фенил, замещенный одним

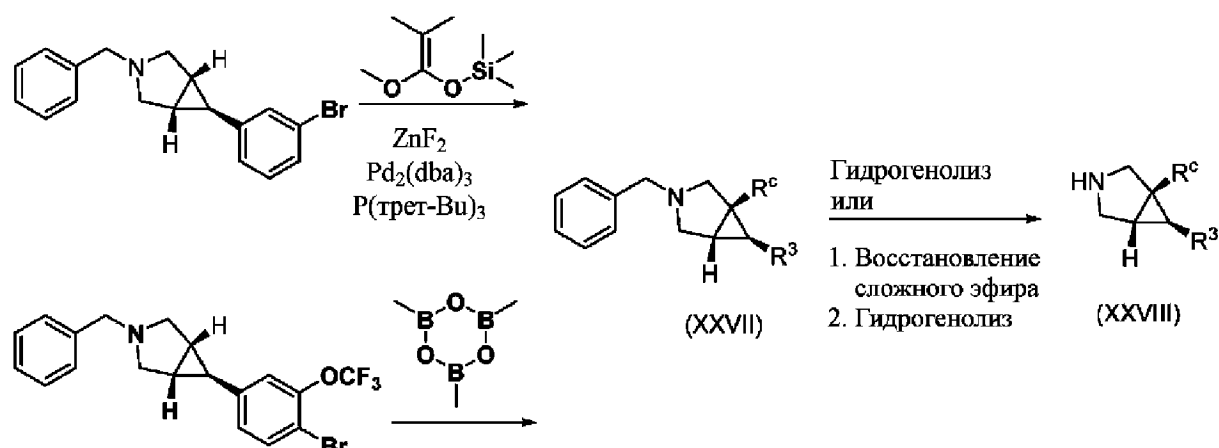
или двумя членами, каждый независимо выбран из C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкила. Например, соединение формулы (XXIV), где R³ замещен Br и CH₃; реагировало с коммерчески доступной подходящим образом замещенной бороновой кислотой, такой как циклопропилбороновая кислота; в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)₂, бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (PdCl₂(PPh₃)₂), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (PdCl₂(dppf)), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(PPh₃)₄), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (RuPhos-Pd-G3), и т. п.; фосфинового лиганда, такого как PPh₃; основания, такого как фосфат калия, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как АЦН, вода, 1,4-диоксан, толуол или их смесь; при температуре в диапазоне от 70 °С до 120 °С; в течение периода времени в диапазоне от 2 ч до 48 ч с использованием обычного или микроволнового нагрева с получением соединения формулы (XXIV), где R³ представляет собой фенил, замещенный циклопропилом и CH₃.

СХЕМА 14



В соответствии со схемой 14 1-йод-3-метилбензол обрабатывали *трет*-бутилхлоридом и хлоридом алюминия; в течение 1 ч; при температурах в диапазоне от 0 °С до к. т.; с получением 1-*трет*-бутил-3-йод-5-метилбензола. 1-*трет*-Бутил-3-йод-5-метилбензол обрабатывали (PhCO₂)₂ и NBS; в приемлемом растворителе, таком как тетрахлорид углерода; при температуре флегмы; в течение 16 часов; с получением 1-(бромметил)-3-*трет*-бутил-5-йодбензола. 1-(Бромметил)-3-*трет*-бутил-5-йодбензол окисляли при условиях Корнблума; в подходящем растворителе, таком как ДМСО и т. п.; при температурах в диапазоне от к. т. до 100 °С; с получением соединения формулы (XXIV), где R³ представляет собой фенил, замещенный йодом и трет-бутилом.

СХЕМА 15



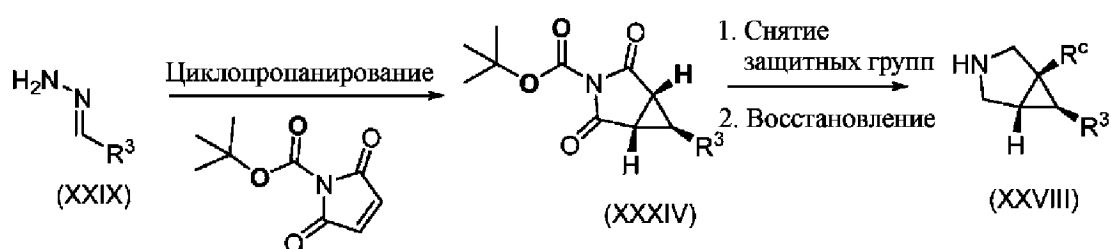
В соответствии со схемой 15 (1*R*,5*S*,6*s*)-3-бензил-6-(3-бромфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан реагировал с ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсиланом; ZnF_2 ; в присутствии подходящего катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и т. п.; и лиганда, такого как $\text{P}(m\text{-Bu})_3$, и т. п.; при температуре 90 °C в течение 6 часов в получении соединения формулы (XXVII), где R^c представляет собой H и R^3 представляет собой фенил, замещенный $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$. Соединение формулы (XXVIII), где R_3 представляет собой фенил, замещенный $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, получали из соединения формулы (XXVII), где R^c представляет собой H и R^3 представляет собой фенил, замещенный $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, с использованием условий гидрогенолиза, известных специалисту настоящей области техники или как описано ранее.

Соединение формулы (XXVIII), где R^c представляет собой H и R^3 представляет собой фенил, замещенный $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, получали за две стадии из соединения формулы (XXVII), где R^c представляет собой H и R^3 представляет собой фенил, замещенный $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$. На первой стадии соединение формулы (XXVII), где R^c представляет собой H и R^3 представляет собой фенил, замещенный $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, восстанавливали с использованием условий, известных специалисту настоящей области техники. Например, соединение формулы (XXVII), где R^c представляет собой H и R^3 представляет собой фенил, замещенный $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, восстанавливали подходящим восстановителем, таким как NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , диизобутилалюмогидрид (DIBAL-H) и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), метанол (MeOH), этанол (EtOH) и т. п.; при температурах в диапазоне от -78 до 0 °C; в течение от 30 мин до 16 ч. Последующим гидрогенолизом с использованием условий, как

описано ранее, получали соединение формулы (XXVIII), где R^c представляет собой H и R^3 представляет собой фенил, замещенный $C(CH_3)_2CH_2OH$.

В качестве альтернативы, (*рацемический*)-(1 *R ,5 *S ,6 *R)-3-бензил-6-(4-бром-3-(трифторметокси)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан реагировал при опосредованной металлом реакции кросс-сочетания с коммерчески доступным, подходящим образом замещенным бораном, таким как 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан; в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd(OAc)_2$, бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид ($PdCl_2(PPh_3)_2$), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($PdCl_2(dppf)$), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ($Pd(PPh_3)_4$), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (RuPhos-Pd-G3), и т. п.; фосфинового лиганда, такого как PPh_3 ; основания, такого как фосфат калия, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как АЦН, вода, 1,4-диоксан, толуол или их смесь; при температуре в диапазоне от 70 °C до 120 °C; в течение периода времени в диапазоне от 2 ч до 48 ч с использованием обычного или микроволнового нагрева с получением соединения формулы (XXVII), где R^3 представляет собой фенил, замещенный OCF_3 и CH_3 . Соединение формулы (XXVII), где R^3 представляет собой фенил, замещенный OCF_3 и CH_3 , реагировало при условиях гидрогенолиза, как описано ранее, с получением соединения формулы (XXVIII), где R^c представляет собой H.

СХЕМА 16



В соответствии со схемой 16 соединение формулы (XXIX), где R^3 описано в п. 1, обрабатывали *трет*-бутил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилатом с использованием условий, описанных ранее на схеме 10, с получением соединения формулы (XXXIV). Соединение формулы (XXVIII) получают в две стадии из соединения формулы (XXXIV). На первой стадии снятие защитных групп с трет-бутилкарбамата с защитной группой достигали с использованием условий, известных специалисту настоящей области техники, или как описано ранее. Последующее восстановление достигали с использованием условий, известных специалисту

настоящей области техники, например, восстановление подходящим восстановителем, таким как NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , диизобутилалюмогидрид (DIBAL-H), и т. п.; с добавкой, такой как $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; в подходящем растворителе, таком как ТГФ, MeOH, EtOH и т. п.; при температурах в диапазоне от 0 до 50 °C; в течение периода от 30 мин до 16 ч; с получением соединения формулы (XXVIII), где R^c представляет собой H.

Соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие соли с применением способов, известных специалисту в данной области. Например, обработка амина формулы (I) трифторуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в таком растворителе, как Et_2O , CH_2Cl_2 , THF, MeOH, хлороформ или изопропанол, позволяет получать соответствующую солевую форму. в альтернативном варианте осуществления соли трифторуксусной или муравьиной кислоты получают в результате очистки соединений в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) можно получить в кристаллической форме путем перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

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

Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, можно получать в виде отдельных форм, например отдельных энантиомеров, путем формоспецифического синтеза или путем разделения. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, в альтернативном варианте осуществления можно получать в виде смесей разных форм, таких как рацемические (1 : 1) или нерацемические (не 1 : 1) смеси. При получении рацемических и нерацемических смесей энантиомеров отдельные энантиомеры могут быть выделены с помощью традиционных способов разделения, известных специалистам в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, образование диастереомерной соли, превращение в диастереомерные аддукты, биопревращение или ферментативное превращение. При получении региоизомерных или диастереомерных смесей в случае необходимости

отдельные изомеры можно получать традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

Приведенные ниже конкретные примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение и различные предпочтительные варианты осуществления.

5

ПРИМЕРЫ

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

10

Если не оговорено иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре (комн. темп.) в атмосфере азота. Если растворы были «осушены», для этого по существу использовали осушающий агент, такой как Na_2SO_4 или MgSO_4 . Если смеси, растворы и экстракты были «сконцентрированы», то их, как правило, концентрировали на ротаторном испарителе под пониженным давлением. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе СЕМ (микроволновый реактор) Discover.

15

В случае реакций, проведенных в условиях непрерывного потока, термин «протекающий через миксер LTF-VS» означает применение шприцевого насоса Chemux Fusion 100 Touch, соединенного в линию посредством трубок 1/16 дюйма из PTFE с миксером LTF-VS (Little Things Factory GmbH (<http://www.ltf-gmbh.com>)), если не указано иное.

20

Нормально-фазовую хроматографию на силикагеле (НФХ) выполняли на силикагеле (SiO_2) с использованием предварительно заправленных картриджей.

25

Препаративную обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ОФ-ВЭЖХ) выполняли по одному из следующих способов:

СПОСОБА А — системы для ВЭЖХ Agilent с колонкой Xterra Prep RP18 (5 мкМ, 30 x 100 или 50 x 150 мм) или колонки XBridge C18 OBD (5 мкМ, 30 x 100 или 50 x 150 мм); подвижная фаза 5% ACN в 20 mM NH_4OH , выдерживание в течение 2 мин с последующим градиентом 5–99% ACN в течение 15 мин, впоследствии выдерживание при 99% ACN в течение 5 мин; скорость потока 40 или 80 мл/мин;

30

или

СПОСОБА В — системы ВЭЖХ Shimadzu серии LC-8A с колонкой Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 30 x 100 мм, $T = 45^\circ\text{C}$), подвижная фаза 5% ACN в H_2O (оба с 0,05% TFA),

выдерживание в течение 1 мин с последующим градиентом 5–99% ACN в течение 6 мин, впоследствии выдерживание при 99% ACN в течение 3 мин; скорость потока 80 мл/мин;

или

5 СПОСОБ C системы ВЭЖХ Shimadzu серии LC-8A с колонкой XBridge C18 OBD (5 мкм, 50 x 100 мм), подвижную фазу 5% ACN в H₂O (обе с 0,05% ТФУ) выдерживали в течение 1 мин с последующим градиентом 5–99% АЦН в течение 14 мин, впоследствии выдерживали при 99% ACN в течение 10 мин со скоростью потока 80 мл/мин.;

10 или

СПОСОБА D — системы ВЭЖХ Gilson с колонкой XBridge C18 (5 мкм, 100 x 50 мм), подвижная фаза 5–99% ACN в 20 mM NH₄OH в течение 10 мин, впоследствии выдерживание при 99% ACN в течение 2 мин, скорость потока 80 мл/мин.

15 или

СПОСОБА E. — системы препаративной ВЭЖХ ACCQ с колонкой XBridge C18 OBD (5 мкмоль, 50 x 100), подвижная фаза 5% ACN в H₂O (обе с 0,05% TFA), выдерживали в течение 1 минуты, впоследствии градиентное элюирование 5–95% ACN в течение 12 минут, впоследствии выдерживали при 95% ACN в течение 2 минут со скоростью потока 80 мл/мин.

20 Препаративную сверхкритическую жидкостную высокоэффективную флюидную хроматографию (СФХ) выполняли либо на подготовительной системе для СФХ Jasco на системе APS 1010 от Berger instruments, либо на системе SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Авиньон, Франция). Разделение проводили при 100–150 бар со скоростью потока в диапазоне 40–60 мл/мин. Колонку нагревали до температуры от 35 до 40 °C.

Метод СФХ: SFC-Lux Cellulose-1, колонка Phenomenex Lux Cellulose-1 150 × 4,6 мм, 5 мкм, изократический режим: 40% метанола + 0,1% диэтиламина и 60% CO₂)

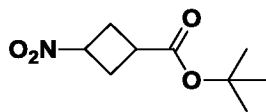
30 Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали на анализаторе Agilent серии 1100 MSD с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker модели DRX. Определения мультиплетности представлены далее: с — синглет, д — дублет, т — триплет, кв — квартет, п — пентет, геп. — гептет, дд — двойной дублет, дт — двойной триплет, дкв — двойной квартет, дп — двойной пентет, тд — тройной дублет, тт — тройной триплет, ддд — двойной дублет дублетов, м — мультиплет, ушир. — уширенный. Следует понимать, что для соединений, содержащих способный к обмену протон, указанный протон может быть виден или не виден на спектре ЯМР в зависимости от выбора растворителя, используемого для построения ЯМР-спектра, и концентрации соединения в растворе.

Химические названия были образованы с помощью программ ChemDraw Ultra 17.1 (CambridgeSoft Corp., Кембридж, Массачусетс, США) или OEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye).

Соединения, обозначенные R* или S*, представляют собой энантиомерно чистые соединения, в которых абсолютная конфигурация не определялась.

Промежуточное соединение 1: *трет*-Бутил-3-нитроциклобутанкарбоксилат.

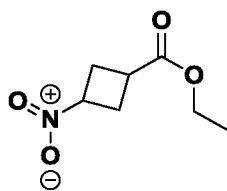


Стадия А: *трет*-Бутил-3-гидроксииминоциклобутанкарбоксилат. К раствору *трет*-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата (100 г, 588 мМоль) в этаноле (EtOH) (1,8 л) добавляли ацетат натрия (NaOAc) (192 г, 2340 мМоль) и гидроксиламина гидрохлорид (81 г, 1166 мМоль). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч, затем фильтровали через слой Celite® и слой промывали EtOH. Объединенные фильтраты выпаривали, а остаток поглощали в этилацетате (EtOAc) и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (108 г, 584 мМоль, 99%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₁₅NO₃ 185,1; полученное значение м/з, 186,2 [M+H]⁺.

Стадия В: *трет*-Бутил-3-нитроциклобутанкарбоксилат. К суспензии пероксигидрата мочевины (164 г, 1,74 моль) в ацетонитриле (MeCN) (1 л) по каплям добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (ТФУА) (245 мл, 1,75 моль) в MeCN (500 мл) в течение 1 ч при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор по каплям добавляли к раствору *трет*-бутил-3-гидроксииминоциклобутанкарбоксилата (108 г, 0,584 моль) и двухосновного фосфата

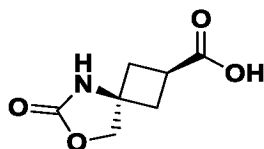
натрия (911 г, 6,42 моль) в MeCN (1 л) в течение 30 мин при 80 °С. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, затем фильтровали через слой Celite® и слой промывали MeCN. Объединенные фильтраты разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (FCC) на силикагеле (0–20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (89,6 г, 445 мМоль, 76%) в виде желтого масла как смесь 1,3:1 *цис/транс* изомеров. Соединение не ионизируется при ИЭР⁺ ЖХМС.

Промежуточное соединение 2: Этил-3-нитроциклобутанкарбоксилат.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 1, с применением этил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата на стадии А. Соединение не ионизируется при ИЭР⁺ ЖХМС. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,02–4,70 (м, 1H), 4,20 (кв, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,04–2,71 (м, 5H), 1,29 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 3: (2*s*,4*s*)-6-Оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновая кислота.



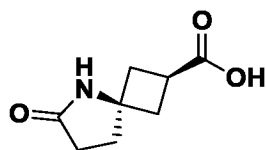
Стадия А: *трет*-Бутил(1*s*,3*s*)-3-(гидроксиметил)-3-нитроциклобутан-1-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил-3-нитроциклобутанкарбоксилата (промежуточное соединение 1, 89,6 г, 445 мМоль) в MeCN (1 л) добавляли формальдегид (37 масс.% в воде, 73 мл, 971 мМоль). К реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (ТЭА) (62 мл, 444 мМоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали методом КФХ на силикагеле (0–25% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (38,25 г, 165 мМоль, 37%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₁₇NO₅ 231,2; полученное значение *m/z*, 254,1 [M+Na]⁺. *транс-трет*-Бутил-3-(гидроксиметил)-3-нитроциклобутанкарбоксилат был образован, но не выделен.

Стадия В: трет-Бутил(1*s*,3*s*)-3-амино-3-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил(1*s*,3*s*)-3-(гидроксиметил)-3-нитроциклобутанкарбоксилата (38,2 г, 165 мМоль) в EtOAc (600 мл) добавляли 10% палладий на углеродном носителе (Pd/C) (1,9 г). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч в атмосфере водорода (H₂) (10 бар). Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®]. К фильтрату добавляли 10% Pd/C (1,9 г). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере H₂ (10 бар). Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®] и Celite[®] промывали EtOAc. Объединенные фильтраты выпаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (Et₂O) с получением указанного в заголовке соединения (18,6 г, 92,4 мМоль, 55%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₁₉NO₃ 201,1; полученное значение *m/z*, 202,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,26–3,98 (м, 1H), 3,74–2,94 (м, 4H), 2,70–2,57 (м, 1H), 2,20–2,07 (м, 2H), 1,97–1,82 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадия С: трет-Бутил(2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат. К раствору трет-бутил(1*s*,3*s*)-3-амино-3-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбоксилата (18,6 г, 92,4 мМоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (300 мл) добавляли ТЭА (26 мл, 186 мМоль). К смеси по каплям добавляли раствор трифосгена (9,6 г, 32,4 мМоль) в ТГФ (200 мл) при -10 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный бикарбонат натрия (600 мл) и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали с Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (17,7 г, 77,9 мМоль, 84%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₁₇NO₄ 227,1; полученное значение *m/z*, 228,2 [M+H]⁺.

Стадия D: (2*s*,4*s*)-6-Оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновая кислота. К трифторуксусной кислоте (ТФУ) (180 мл, 235 мМоль) частями добавляли трет-бутил(2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (17,7 г, 77,9 мМоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток растирали с Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (12,9 г, 75,4 мМоль, 96%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₇H₉NO₃ 171,0; полученное значение *m/z*, 172,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,26 (ушир. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 2,79–2,66 (м, 1H), 2,43–2,29 (м, 4H).

Промежуточное соединение 4: (2*r*,4*s*)-6-Оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновая кислота



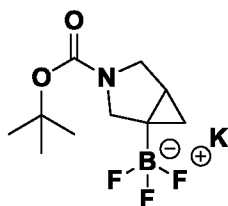
Стадия А: Этил(1*r*,3*s*)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-3-нитроциклобутан-1-карбоксилат.

- 5 К раствору этил-3-нитроциклобутанкарбоксилата (промежуточное соединение 2, 16,6 г, 95,6 мМоль) в MeCN (145 мл) добавляли метилакрилат (10,3 мл, 114 мМоль). К реакционной смеси по каплям добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,1 мл, 47,6 мМоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным хлоридом аммония и EtOAc и слои
- 10 разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Остаток очищали методом КФХ на силикагеле (0–15% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (13,6 г, 52,7 мМоль, 55%) в виде бесцветной жидкости. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₁₇NO₆ 259,1; полученное значение *m/z*, 282,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,17 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,12–2,79 (м, 3H), 2,69–2,49 (м, 2H), 2,48–2,21 (м, 4H), 1,27 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).
- 15

Стадия В: (2*r*,4*s*)-6-Оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновая кислота. К раствору

- этил(1*r*,3*s*)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-3-нитроциклобутан-1-карбоксилата (13,6 г, 52,5 мМоль) в метаноле (MeOH) (133 мл) добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (12,5 г, 52,6 мМоль). К реакционной смеси небольшими порциями добавляли борогидрид натрия (NaBH₄) (10 г, 264 мМоль) при –10 °С и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси по каплям добавляли водный карбонат калия (47 мл, 141 мМоль, 3 М) при 0 °С (рН 10) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®] и слой промывали
- 20 EtOH. Объединенные фильтраты выпаривали. Остаток очищали методом КФХ на силикагеле с элюированием хлороформом:метанолом:уксусной кислотой (100:0:0 → 9:1:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, 28,2 мМоль, 53%) в виде почти белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₁₁NO₃ 169,1; полученное значение *m/z*, 170,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 7,97 (ушир. с, 1H), 4,01–2,94 (м, 1H), 2,82–2,65 (м, 1H), 2,36–2,01 (м, 8H).
- 25
- 30

Промежуточное соединение 5: (3-(*трет*-Бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторборат калия.



Стадия А: *трет*-Бутил 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-

- 5 азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат. в колбу в атмосфере N_2 помещали безводный ДХМ (62 мл), а затем диэтилцинк (68 мл, 1 М в гексанах, 68 ммоль). Смесь охлаждали до $-40\text{ }^\circ\text{C}$ и при помощи капельной воронки медленно добавляли раствор дийодметана (11 мл, 135 ммоль) в ДХМ (26 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при $-40\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. При $-40\text{ }^\circ\text{C}$ при помощи капельной воронки
- 10 медленно добавляли раствор ТФУ (5,2 мл, 68 ммоль) в ДХМ (26 мл) в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до $-15\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1 ч. При помощи капельной воронки к реакционной смеси медленно добавляли раствор *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата (2,5 г, 8,5 ммоль) в ДХМ (26 мл). Реакцию оставляли нагреваться всю ночь
- 15 с перемешиванием. в ходе реакции группа ВОС отщеплялась и должна быть повторно введена. После перемешивания в течение всей ночи неочищенную реакционную смесь частично концентрировали до четверти объема. Добавляли ТГФ (38 мл), а затем ди-*трет*-бутилдикарбонат (9,2 г, 42 ммоль), ТЭА (11,8 мл, 85 ммоль) и ДМАП (0,25 г, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч
- 20 в атмосфере N_2 , после чего ее разбавляли EtOAc и промывали нас. $NaHCO_3$. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде красно-коричневого масла. Неочищенный продукт очищали методом КФХ на силикагеле (0–10% EtOAc в гептане). Собирали нужные фракции и концентрировали в вакууме с получением
- 25 бледно-желтого твердого вещества (1,0 г, 38% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{28}BNO_4$ 309,2; полученное значение m/z , 254,0 $[M+2H-tBu]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,67–3,27 (м, 4H), 1,66–1,55 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,22 (с, 12H), 0,95 (дд, $J = 7,2, 4,1$ Гц, 1H), 0,44–0,35 (м, 1H).

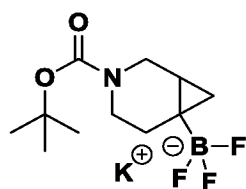
Стадия В: (3-(*трет*-Бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторборат калия. *трет*-Бутил-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (1 г, 3,2 мМоль) растворяли в MeOH (20 мл), обрабатывали KHF_2 (1,8 г, 22,6 мМоль) и перемешивали при 65 °С в течение 16 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с 20% Et_2O в гептане (13 мл)

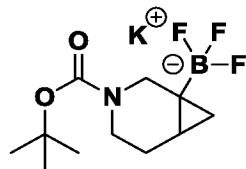
- 5 в течение 10 мин. Осадок собрали фильтрованием и промывали Et_2O . Осадок растворяли в горячем АЦН (100 мл) и фильтровали с удалением KHF_2 . Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (830 мг, 88% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BF}_3\text{KNO}_2$ 289,1; полученное значение m/z , 172,1
- 10 $[\text{M}-t\text{Bu}-\text{KF}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,30 (с, 1H), 3,19–3,05 (м, 3H), 1,35 (с, 9H), 0,94 (с, 1H), 0,39–0,29 (м, 1H), -0,41 (с, 1H).

Промежуточное соединение 6: (3-(*трет*-Бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторборат калия.



- 15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 5 с применением *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата вместо *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BF}_3\text{KNO}_2$ 303,1; полученное значение m/z , 186,0 $[\text{M}-t\text{Bu}-\text{KF}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,51–3,36 (м, 2H), 3,11–3,02 (м, 1H), 2,89 (с, 1H), 1,81–1,69 (м, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,31–1,21 (м, 1H), 0,63–0,53 (м, 1H), 0,26–0,16 (м, 1H), -0,29 (с, 1H).
- 20

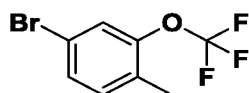
Промежуточное соединение 7: (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)трифторборат калия.



- 25 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 5 с применением *трет*-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата вместо *трет*-бутил-3-

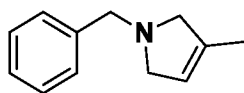
(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{18}BF_3KNO_2$ 303,1; полученное значение m/z , 186,0 $[M-tBu-KF]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 3,66–3,38 (м, 2H), 3,19 (с, 1H), 2,72 (с, 1H), 1,76–1,51 (м, 2H), 1,39–1,36 (м, 9H), 0,60 (с, 1H), 0,23–0,14 (м, 1H), - 0,35 (с, 1H).

Промежуточное соединение 8: 4-Бром-1-метил-2-(трифторметокси)бензол.



4-Бром-2-(трифторметокси)йодбензол (321 мкл, 1,9 ммоль) добавляли к раствору тетракис(трифенилфосфин)палладия (220 мг, 0,19 ммоль) в безводном ТГФ (90 мл) в атмосфере N_2 . По каплям добавляли раствор диметилцинка (1 М в гексане, 2,86 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь частично концентрировали в вакууме (продукт является летучим) и фильтровали через силикагель с элюированием пентаном. Полученное вещество частично концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (486 мг, неочищенное). Его использовали без дополнительной очистки на последующих стадиях. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_6BrF_3O$ 254,0; полученное значение m/z , 253,9 $[M]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39–7,30 (м, 2H), 7,13 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,27 (с, 3H).

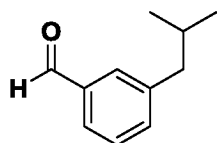
Промежуточное соединение 9: 1-Бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол.



К раствору *трет*-бутил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата (250 мг, 1,36 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток повторно растворяли в ДХМ (2,6 мл) и добавляли бензальдегид (0,14 мл, 1,36 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч частями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (578 мг, 2,73 ммоль) и реакцию оставляли перемешиваться всю ночь. Смесь осторожно гасили нас. водн. $NaHCO_3$ и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали методом КФХ на силикагеле (0–10% 2 М раствор $NH_3/MeOH$ в ДХМ) с получением указанного в заголовке

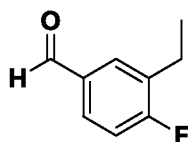
соединения в виде коричневого масла (104 мг, 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{15}N$, 173,1; полученное значение m/z , 174,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, хлороформ- d) δ 7,37–7,34 (м, 2H), 7,33–7,30 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 5,39–5,36 (м, $J = 1,8$ Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,48–3,44 (м, 2H), 3,37–3,34 (м, 2H), 1,73–1,69 (м, 3H).

5 Промежуточное соединение 10: 3-Изобутилбензальдегид.



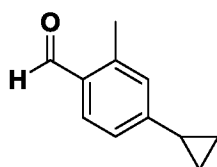
10 n -BuLi (2,2 мл, 2,5 М в гексане, 5,5 ммоль) добавляли по каплям при -70 °С к раствору 1-бром-3-изобутилбензола (1,0 г, 4,7 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл). Полученную смесь перемешивали при -70 °С в течение 1 ч перед обработкой ДМФА (0,36 мл, 4,7 ммоль). Смесь перемешивали при -70 °С в течение 2 часов перед гашением водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,99 (с, 1H), 7,77–7,67 (м, 2H), 7,54–7,49 (м, 2H), 2,55 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,92–1,80 (м, 1H), 0,86 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H).

15 Промежуточное соединение 11: 3-Этил-4-фторбензальдегид.



20 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 10, с применением 4-бром-2-этил-1-фторбензола вместо 1-бром-3-изобутилбензола. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,84–9,79 (м, 1H), 7,68–7,64 (м, 1H), 7,63–7,58 (м, 1H), 7,07–7,00 (м, 1H), 2,62 (кв, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,15 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

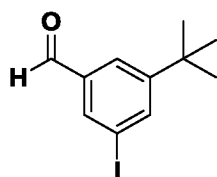
Промежуточное соединение 12: 4-Циклопропил-2-метилбензальдегид.



25 4-Бром-2-метилбензальдегид (1,5 г, 7,54 ммоль) поглощали в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (6 мл) в атмосфере азота. К нему добавляли циклопропилбороновую кислоту (1,6 г, 18,8 ммоль), Cs_2CO_3 (5,4 г, 16,6 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,92 г, 1,13 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч перед охлаждением до к. т. Смесь фильтровали

через Celite[®], затем разбавляли диэтиловым эфиром и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом КФХ (0–40% ДХМ в пентане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,2 г, 96% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,18 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,00–1,82 (м, 1H), 1,05 (дд, J = 7,2, 5,4 Гц, 2H), 0,89–0,67 (м, 2H).

Промежуточное соединение 13: 3-*трет*-Бутил-5-йодбензальдегид.



Стадия А: 1-*трет*-Бутил-3-йод-5-метилбензол. *трет*-Бутилхлорид (178 г, 1,93 моль) и 1-йод-3-метилбензол (280 г, 1,28 моль) помещали в атмосферу N₂ и охлаждали до 0 °С. К нему добавляли хлорид алюминия (514 г, 3,85 моль) и полученный раствор оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и очищали FCC (0–2% EtOAc в эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (202 г, 57% выход).

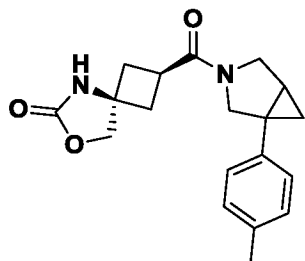
Стадия В: 1-(Бромметил)-3-*трет*-бутил-5-йодбензол. 1-*трет*-Бутил-3-йод-5-метилбензол (202 г, 737 мМоль), CCl₄ (3,0 л) и (PhCO₂)₂ (8,9 г, 36,8 мМоль) объединяли в атмосфере N₂ и нагревали с обратным холодильником. К нему добавляли NBS (262 г, 1,47 моль) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником всю ночь.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали нас. водн. NaHCO₃, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали методом КФХ (0–2% EtOAc в эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (220 г, 85% выход).

Стадия С: 3-*трет*-Бутил-5-йодбензальдегид. 1-(Бромметил)-3-*трет*-бутил-5-йодбензол (220 г, 625 мМоль) поглощали в ДМСО (2,2 л) в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 4 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток

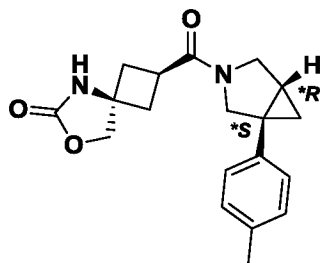
очищали методом КФХ (0–2% EtOAc в эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (100 г, 56% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}IO$, 288,0; полученное значение m/z , 288,1 $[M]^+$.

Пример 1: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(*para*-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



1-(*para*-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (20 мг, 0,115 мМоль) и (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 3, 20 мг, 0,115 мМоль) поглощали в ДМФА (0,6 мл). Добавляли ДИПЭА (60 мкл, 0,346 мМоль) и НАТУ (50 мг, 0,127 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтр PTFE с MeOH и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (5–95% АЦН в 20 мМ NH_4OH в воде) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 80% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{22}N_2O_3$, 326,2; полученное значение m/z , 327,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,10 (квд, $J = 8,2, 3,5$ Гц, 4H), 6,54 (д, $J = 22,4$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,2$ Гц, 2H), 4,23–3,93 (м, 1H), 3,86–3,54 (м, 3H), 2,92–2,81 (м, 1H), 2,71–2,62 (м, 2H), 2,52–2,36 (м, 2H), 2,32 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H), 1,95–1,79 (м, 1H), 1,18–1,07 (м, 1H), 0,73 (дт, $J = 9,6, 4,7$ Гц, 1H).

Пример 2: (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(*para*-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

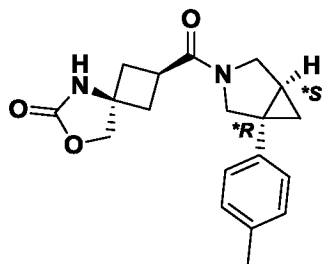


Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 1 (неподвижная фаза: Lux Cellulose 4, 5 мкм 250×21 мм, подвижная фаза: 50% MeOH, 50% CO_2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{22}N_2O_3$, 326,2; полученное значение m/z , 327,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц,

хлороформ- d □ 7,15–7,10 (м, 2H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,27 (д, $J = 20,1$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 5,3$ Гц, 2H), 4,23–3,93 (м, 1H), 3,85–3,55 (м, 3H), 2,93–2,83 (м, 1H), 2,69–2,59 (м, 2H), 2,54–2,41 (м, 2H), 2,33 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H), 1,92–1,83 (м, 1H), 1,16–1,09 (м, 1H), 0,73 (дт, $J = 11,9, 4,7$ Гц, 1H).

5

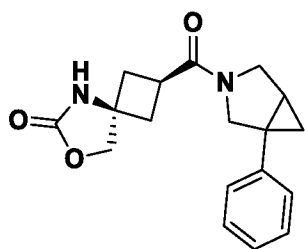
Пример 3: (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*)-1-(*пара*-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



10 Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 1 (неподвижная фаза: Lux Cellulose 4, 5 мкм 250 × 21 мм, подвижная фаза: 50% MeOH, 50% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₂₂N₂O₃, 326,2; полученное значение m/z , 327,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) □ 7,13 (дд, $J = 8,0, 4,2$ Гц, 2H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,12 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H), 4,23–3,93 (м, 1H), 3,84–3,56 (м, 3H), 2,93–2,83 (м, 1H), 2,67–2,58 (м, 2H), 2,54–2,41 (м, 2H), 2,33 (д, $J = 4,2$ Гц, 3H), 1,92–1,83 (м, 1H), 1,13 (кв, $J = 5,8$ Гц, 1H), 0,74 (дт, $J = 11,6, 4,7$ Гц, 1H).

15

Пример 4: (rac)-(2*s*,4*s*)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

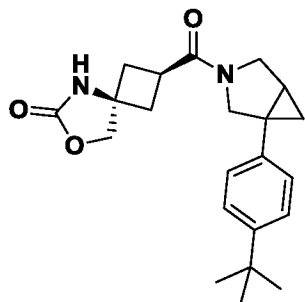


20

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 1, с применением 1-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорида вместо 1-(*пара*-толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₈H₂₀N₂O₃, 312,1; полученное значение m/z , 313,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) □ 7,40–7,08

(м, 5H), 4,48 (м, 2H), 4,17–3,96 (м, 1H), 3,93–3,78 (м, 2H), 3,61–3,53 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,61–2,40 (м, 4H), 2,04–1,93 (м, 1H), 1,17–1,10 (м, 1H), 0,75 (м, 1H).

Пример 5: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Стадия А: *трет*-Бутил-1-(4-(*трет*-бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат. в сосуде объединяли (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторборат калия (промежуточное соединение 5, 210 мг, 0,73 мМоль), CataCXium® A Pd G3 (30 мг, 0,036 мМоль), 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензол (250 мкл, 1,4 мМоль), Cs₂CO₃ (709,9 мг, 2,2 мМоль), толуол (14 мл) и воду (1,4 мл). Полученную смесь дегазировали барботированием N₂ через раствор в течение 10 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 90 °С в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом КФХ на силикагеле (0–10% EtOAc в гептане). Собирали нужные фракции и концентрировали в вакууме с получением желтого масла (190 мг, 83% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₉NO₂, 315,2; полученное значение *m/z*, 260,0 [M+2H-tBu]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,11 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 4,04–3,80 (м, 1H), 3,77–3,44 (м, 3H), 1,82–1,74 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,31 (с, 9H), 1,12–1,04 (м, 1H), 0,86–0,79 (м, 1H).

Стадия В: 1-(4-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. ТФУ (0,55 мл, 7,2 мМоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-1-(4-(*трет*-бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (190 мг, 0,6 мМоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С.

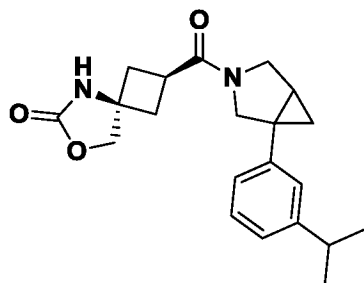
Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором Na₂CO₃. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Продукт использовали

в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки (129 мг, 0,6 мМоль, выход 99%, неочищенный). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{21}N$, 215,2; полученное значение m/z , 216,1 $[M+H]^+$.

Стадия С: (rac)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-

- 5 карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. НВТУ (297 мг, 0,8 мМоль) и ДИПЭА (0,262 мл, 1,5 мМоль) добавляли к раствору (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3, 123 мг, 0,722 мМоль) в безводном ДМФА (4 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной
- 10 температуре, затем добавляли раствор 1-(4-(*трет*-бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (129 мг, 0,6 мМоль) в ДМФА (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 16 ч. Добавляли насыщенный $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали $EtOAc$. Органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом
- 15 КФХ на силикагеле (0-30% (ДХМ/MeOH 20:1) в ДХМ). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растирали с пентаном, диизопропиловым эфиром (DIPE) и фильтровали с получением бежевого твердого вещества (121,2 мг, 52% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_2O_3$, 368,2; полученное значение m/z , 369,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (дд, $J = 8,5$, 2,0 Гц, 2H), 7,12 (дд, $J = 8,3$, 5,0 Гц, 2H), 6,16 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,5$ Гц, 2H),
- 20 4,23–3,93 (м, 1H), 3,85–3,56 (м, 3H), 2,94–2,83 (м, 1H), 2,68–2,58 (м, 2H), 2,56–2,42 (м, 2H), 1,96–1,83 (м, 1H), 1,31 (д, $J = 1,5$ Гц, 9H), 1,19–1,13 (м, 1H), 0,78–0,69 (м, 1H).

Пример 6: (rac)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

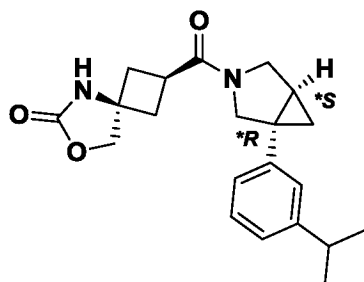


25

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-изопропилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_2O_3$, 354,2; полученное значение m/z , 355,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26–7,21 (м, 1H), 7,11 (т, $J = 7,9$ Гц,

1H), 7,06–6,95 (м, 2H), 6,18 (д, $J = 26,5$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 3,3$ Гц, 2H), 4,25–3,94 (м, 1H), 3,87–3,57 (м, 3H), 2,95–2,81 (м, 2H), 2,70–2,59 (м, 2H), 2,57–2,40 (м, 2H), 1,98–1,87 (м, 1H), 1,25 (дд, $J = 6,9, 2,7$ Гц, 6H), 1,20–1,14 (м, 1H), 0,81–0,72 (м, 1H).

5 Пример 7: (2*S*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

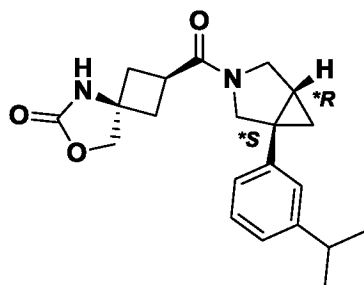


Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 6 (неподвижная фаза: Whelk O1 SS, 5 мкм

10 250 × 21 мм, подвижная фаза: 20% MeOH с 0,2% ТЭА, 80% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₆N₂O₃, 354,2; полученное значение m/z , 355,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,23 (дд, $J = 7,6, 6,5$ Гц, 1H), 7,14–7,06 (м, 1H), 7,05–6,95 (м, 2H), 6,54 (д, $J = 45,5$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 4,25–3,94 (м, 1H), 3,86–3,56 (м, 3H), 2,95–2,82 (м, 2H), 2,71–2,61 (м, 2H), 2,52–2,40 (м, 2H), 1,98–1,86 (м, 1H), 1,24 (дд, J

15 = 6,9, 4,2 Гц, 6H), 1,16 (дт, $J = 8,5, 4,4$ Гц, 1H), 0,76 (дт, $J = 16,0, 4,8$ Гц, 1H).

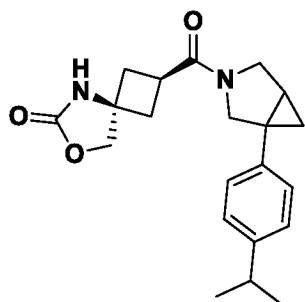
Пример 8: (2*S*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



20 Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 6 (неподвижная фаза: Whelk O1 SS, 5 мкм 250 × 21 мм, подвижная фаза: 20% MeOH с 0,2% ТЭА, 80% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₆N₂O₃, 354,2; полученное значение m/z , 355,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,23 (дд, $J = 7,6, 6,4$ Гц, 1H), 7,13–7,07 (м, 1H), 7,05–6,95 (м,

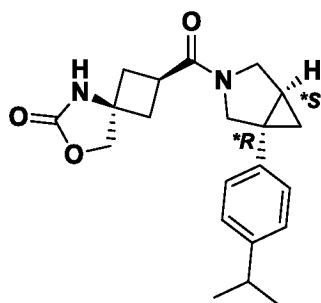
2H), 6,51 (д, $J = 45,8$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 4,25–3,94 (м, 1H), 3,87–3,57 (м, 3H), 2,93–2,82 (м, 2H), 2,71–2,61 (м, 2H), 2,52–2,41 (м, 2H), 1,97–1,84 (м, 1H), 1,24 (дд, $J = 6,8, 4,1$ Гц, 6H), 1,18–1,13 (м, 1H), 0,76 (дт, $J = 15,9, 4,8$ Гц, 1H).

5 Пример 9: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



10 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-4-изопропилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_2O_3$, 354,2; полученное значение m/z , 355,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,21–7,16 (м, 2H), 7,14–7,09 (м, 2H), 6,13 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 4,24–3,92 (м, 1H), 3,86–3,55 (м, 3H), 2,94–2,83 (м, 2H), 2,68–2,60 (м, 2H), 2,54–2,41 (м, 2H), 1,96–1,83 (м, 1H), 1,24 (дд, $J = 6,9, 1,5$ Гц, 6H), 1,19–1,12 (м, 1H), 0,77–0,69 (м, 1H).

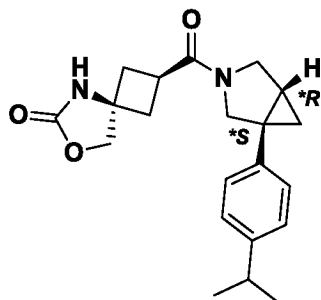
15 Пример 10: (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



20 Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 9 (неподвижная фаза: Whelk O1 SS, 5 мкм 250×21 мм, подвижная фаза: 15% MeOH:изопропанол (1:1) с 0,2% изопропиламин, 85% CO_2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_2O_3$, 354,2; полученное значение m/z , 355,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) $\square$ 7,21–7,15 (м, 2H), 7,15–7,08 (м, 2H), 6,36 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,6$ Гц, 2H), 4,24–3,92 (м, 1H), 3,85–3,56 (м,

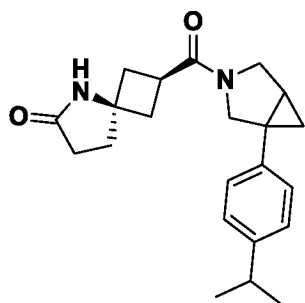
3H), 2,95–2,82 (м, 2H), 2,69–2,59 (м, 2H), 2,53–2,40 (м, 2H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,23 (дд, $J = 6,9, 2,0$ Гц, 6H), 1,15 (двк, $J = 8,7, 4,3$ Гц, 1H), 0,74 (дт, $J = 10,8, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 11: (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 9 (неподвижная фаза: Whelk O1 SS, 5 мкм 250 × 21 мм, подвижная фаза: 15% MeOH:изопропанол (1:1) с 0,2% изопропиламином, 85% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₆N₂O₃, 354,2; полученное значение m/z , 355,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,18 (дд, $J = 8,3, 3,1$ Гц, 2H), 7,15–7,08 (м, 2H), 6,54 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,6$ Гц, 2H), 4,24–3,92 (м, 1H), 3,85–3,55 (м, 3H), 2,95–2,82 (м, 2H), 2,71–2,60 (м, 2H), 2,53–2,40 (м, 2H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,23 (дд, $J = 6,9, 2,5$ Гц, 6H), 1,15 (дт, $J = 9,2, 5,1$ Гц, 1H), 0,74 (дт, $J = 11,0, 4,7$ Гц, 1H).

Пример 12: (rac)--(2*r*,4*s*)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

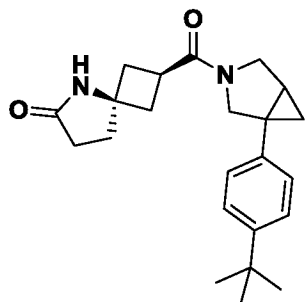


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-4-изопропилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса,

рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_2O_2$, 352,2; полученное значение m/z , 353,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\square$ 7,95 (с, 1H), 7,24–7,08 (м, 4H), 4,05–3,56 (м, 3H), 3,47–3,37 (м, 1H), 3,01–2,79 (м, 2H), 2,34–2,06 (м, 8H), 2,01–1,86 (м, 1H), 1,17 (дд, $J = 6,9, 1,1$ Гц, 6H), 1,06–0,99 (м, 1H), 0,66 (т, $J = 4,1$ Гц, 1H).

5

Пример 13: (rac)-(2*r*,4*s*)-2-(1-(4-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

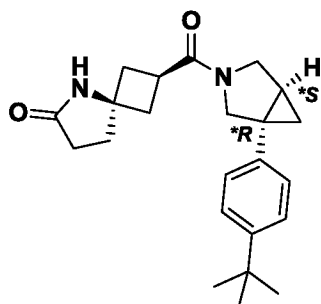


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

5, с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_2O_2$, 366,2; полученное значение m/z , 367,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,34 (дд, $J = 8,3, 2,6$ Гц, 2H), 7,16–7,09 (м, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,88–3,46 (м, 3H), 2,98–2,84 (м, 1H), 2,60–2,47 (м, 2H), 2,44–2,32 (м, 4H), 2,30–2,18 (м, 2H), 1,95–1,82 (м, 1H), 1,31 (с, 9H), 1,18–1,09 (м, 1H), 0,77–0,69 (м, 1H).

15

Пример 14: (2*r*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*)-1-(4-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

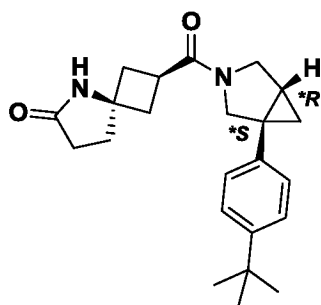


20

Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 13 (неподвижная фаза: Whelk O1 SS, 5 мкм 250×21 мм, подвижная фаза: 15% MeOH:изопропанол (1:1) с 0,2% изопропиламином,

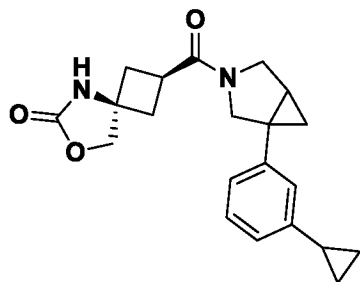
85% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₃₀N₂O₂, 366,2; полученное значение м/з, 367,3 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) □ 7,34 (дд, *J* = 8,2, 3,5 Гц, 2H), 7,12 (т, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,17 (с, 1H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,88–3,46 (м, 3H), 2,90 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 2,60–2,45 (м, 2H), 2,37 (д, *J* = 10,3 Гц, 4H), 2,21 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,94–1,81 (м, 1H), 1,31 (д, *J* = 1,9 Гц, 9H), 1,14 (дт, *J* = 9,1, 5,0 Гц, 1H), 0,74 (дт, *J* = 9,8, 4,6 Гц, 1H).

Пример 15: (2*r*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(4-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 13 (неподвижная фаза: Whelk O1 SS, 5 мкм 250 × 21 мм, подвижная фаза: 15% MeOH:изопропанол (1:1) с 0,2% изопропиламином, 85% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₃₀N₂O₂, 366,2; полученное значение м/з, 367,3 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) □ 7,34 (дд, *J* = 8,3, 3,6 Гц, 2H), 7,12 (т, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,28–6,17 (м, 1H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,88–3,50 (м, 3H), 2,89 (тт, *J* = 8,9, 4,4 Гц, 1H), 2,52 (тд, *J* = 11,1, 10,6, 6,3 Гц, 2H), 2,37 (д, *J* = 10,3 Гц, 4H), 2,27–2,14 (м, 2H), 1,94–1,81 (м, 1H), 1,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 9H), 1,14 (п, *J* = 4,9 Гц, 1H), 0,74 (дт, *J* = 10,0, 4,8 Гц, 1H).

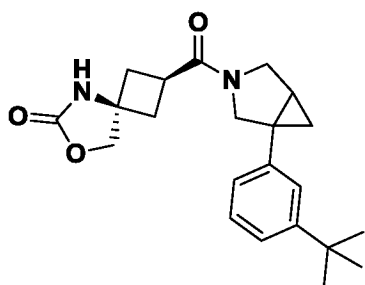
Пример 16: (rac)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-циклопропилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола

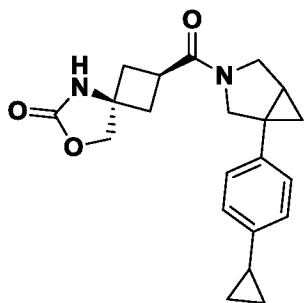
на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_2O_3$, 352,2; полученное значение m/z , 353,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,23–7,17 (м, 1H), 6,99–6,94 (м, 1H), 6,94–6,89 (м, 2H), 5,96 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 3,3$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,84–3,55 (м, 3H), 2,94–2,83 (м, 1H), 2,71–2,56 (м, 2H), 2,55–2,42 (м, 2H), 1,96–1,84 (м, 2H), 1,18–1,15 (м, 1H), 1,00–0,92 (м, 2H), 0,78–0,72 (м, 1H), 0,71–0,65 (м, 2H).

Пример 17: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-(трет-бутил)бензола вместо 1-бром-4-(трет-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_2O_3$, 368,2; полученное значение m/z , 369,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,31–7,27 (м, 1H), 7,26–7,23 (м, 1H), 7,21–7,18 (м, 1H), 7,04–6,95 (м, 1H), 5,93 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,3$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,88–3,58 (м, 3H), 2,96–2,83 (м, 1H), 2,69–2,57 (м, 2H), 2,57–2,42 (м, 2H), 2,00–1,86 (м, 1H), 1,32 (д, $J = 2,3$ Гц, 9H), 1,20–1,14 (м, 1H), 0,80–0,72 (м, 1H).

Пример 18: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

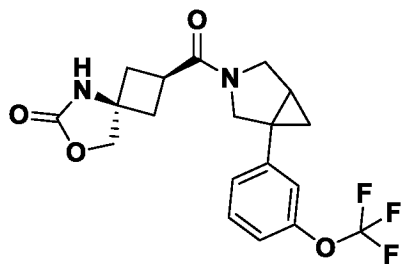


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-4-циклопропилбензола вместо 1-бром-4-(трет-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_2O_3$, 352,2; полученное

значение m/z , 353,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,11–7,05 (м, 2H), 7,05–7,01 (м, 2H), 5,89 (ушир. с, 1H), 4,35 (д, $J = 4,5$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,84–3,55 (м, 3H), 2,95–2,82 (м, 1H), 2,67–2,56 (м, 2H), 2,55–2,42 (м, 2H), 1,93–1,81 (м, 2H), 1,16–1,13 (м, 1H), 1,01–0,91 (м, 2H), 0,77–0,70 (м, 1H), 0,70–0,62 (м, 2H).

5

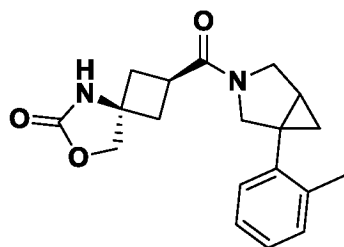
Пример 19: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

10 5, с применением 1-бром-3-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-4-(*мет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}F_3N_2O_4$, 396,1; полученное значение m/z , 397,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,35 (тд, $J = 8,0$, 3,2 Гц, 1H), 7,15–7,07 (м, 2H), 7,00 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 1,6$ Гц, 2H), 4,25–3,92 (м, 1H), 3,89–3,56 (м, 3H), 2,96–2,82 (м, 1H), 2,69–2,57 (м, 2H), 15 2,57–2,43 (м, 2H), 2,01–1,90 (м, 1H), 1,19 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 0,88–0,80 (м, 1H).

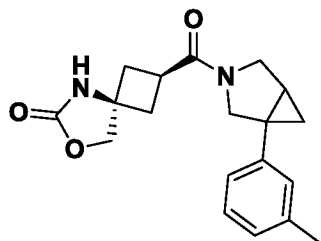
Пример 20: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(*орто*-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



20 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-2-метилбензола вместо 1-бром-4-(*мет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{22}N_2O_3$, 326,2; полученное значение m/z , 327,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,24 (с, 1H), 7,21–7,12 (м, 3H), 5,89 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J = 17,2$ Гц, 2H), 4,15–3,94 (м, 1H), 3,87–3,63 (м, 2H), 3,50–3,31

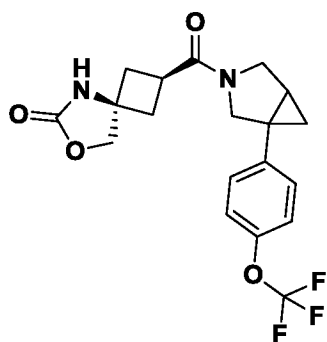
(м, 1H), 2,96–2,77 (м, 1H), 2,71–2,42 (м, 4H), 2,39 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,87–1,79 (м, 1H), 1,20–1,06 (м, 1H), 0,75 (кв, $J = 4,8$ Гц, 1H).

Пример 21: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(мета-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



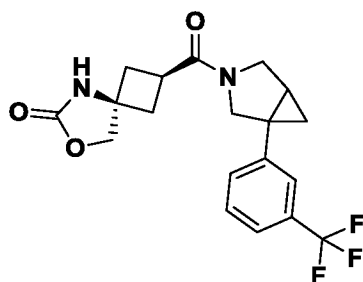
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-метилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{22}N_2O_3$, 326,2; полученное значение m/z , 327,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,21 (тд, $J = 7,5$, 3,0 Гц, 1H), 7,05 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,01–6,95 (м, 2H), 5,95 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 3,0$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,86–3,55 (м, 3H), 2,95–2,84 (м, 1H), 2,68–2,57 (м, 2H), 2,57–2,43 (м, 2H), 2,34 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,99–1,86 (м, 1H), 1,19–1,11 (м, 1H), 0,80–0,70 (м, 1H).

Пример 22: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



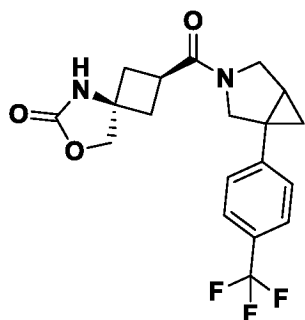
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-4-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}F_3N_2O_4$, 396,1; полученное значение m/z , 397,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,24–7,14 (м, 4H), 6,09 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,85–3,55 (м, 3H), 2,95–2,82 (м, 1H), 2,70–2,58 (м, 2H), 2,57–2,43 (м, 2H), 2,00–1,84 (м, 1H), 1,19–1,15 (м, 1H), 0,84–0,78 (м, 1H).

Пример 23: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



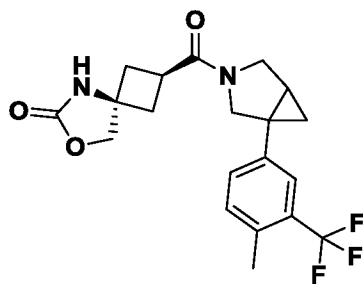
- 5 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-4-(*мет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}F_3N_2O_3$, 380,1; полученное значение m/z , 381,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,56–7,30 (м, 4H), 6,16 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 1,9$ Гц, 2H), 4,25–3,93 (м, 1H), 3,90–3,57 (м, 3H),
10 2,97–2,84 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,57–2,43 (м, 2H), 2,04–1,93 (м, 1H), 1,24–1,18 (м, 1H), 0,89–0,82 (м, 1H).

Пример 24: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-4-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-4-(*мет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}F_3N_2O_3$, 380,1; полученное значение m/z , 381,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,57 (дд, $J = 8,2$, 3,3 Гц, 2H), 7,32–7,26 (м, 2H), 6,21 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 2,7$ Гц, 2H), 4,28–3,95 (м, 1H), 3,91–3,57 (м, 3H), 2,98–2,83 (м, 1H), 2,74–2,57 (м, 2H), 2,55–2,41 (м, 2H), 2,08–1,94 (м, 1H), 1,25–1,15 (м, 1H), 0,92–0,82 (м, 1H).
- 20

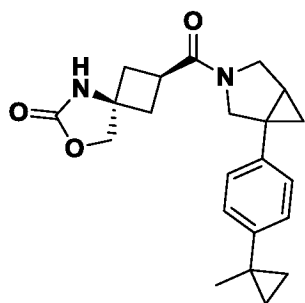
Пример 25: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

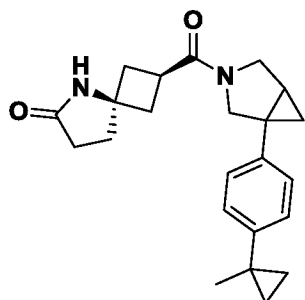
- 5 5, с применением 5-бром-2-метилбензотрифторида вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$, 394,1; полученное значение m/z , 395,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 7,26–7,21 (м, 2H), 5,98 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 2,7$ Гц, 2H), 4,25–3,92 (м, 1H), 3,89–3,54 (м, 3H), 2,93–2,84 (м, 1H), 2,68–2,58 (м, 2H), 2,56–2,41 (м, 5H), 1,99–1,87 (м, 1H), 1,16 (дд, $J = 8,1, 5,3$ Гц, 1H), 0,83–0,76 (м, 1H).

Пример 26: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-4-(1-метилциклопропил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 366,2; полученное значение m/z , 367,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21 (дд, $J = 8,4, 2,1$ Гц, 2H), 7,13–7,06 (м, 2H), 6,02 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 4,5$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,85–3,54 (м, 3H), 2,94–2,81 (м, 1H), 2,69–2,57 (м, 2H), 2,55–2,41 (м, 2H), 1,93–1,82 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,18–1,13 (м, 1H), 0,83 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H), 0,78–0,70 (м, 3H).

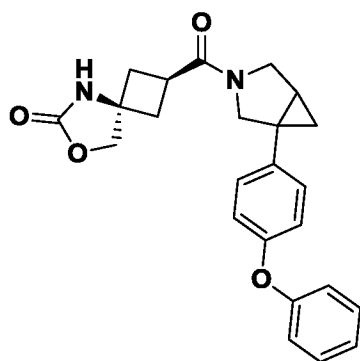
Пример 27: (rac)-(2r,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

- 5 5, с применением 1-бром-4-(1-метилциклопропил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С.
- 10 МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_2O_2$, 364,2; полученное значение m/z , 365,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,23–7,17 (м, 2H), 7,13–7,07 (м, 2H), 6,13 (с, 1H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,85–3,52 (м, 3H), 2,95–2,83 (м, 1H), 2,58–2,45 (м, 2H), 2,45–2,31 (м, 4H), 2,26–2,15 (м, 2H), 1,92–1,81 (м, 1H), 1,39 (д, $J = 1,6$ Гц, 3H), 1,18–1,07 (м, 1H), 0,83 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H), 0,78–0,67 (м, 3H).

- 15 Пример 28: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(4-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

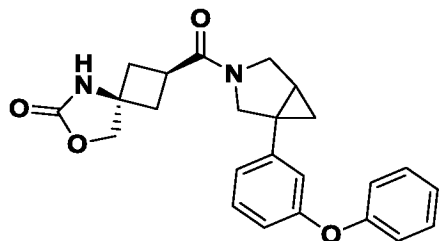


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

- 20 5, с применением 4-бромдифенильного эфира вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{24}N_2O_4$, 404,2; полученное значение m/z , 405,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,36–7,30 (м, 2H), 7,19–7,07 (м, 3H), 7,02–6,93 (м, 4H), 5,99 (с, 1H), 4,35 (д, $J = 5,1$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,86–3,56 (м,

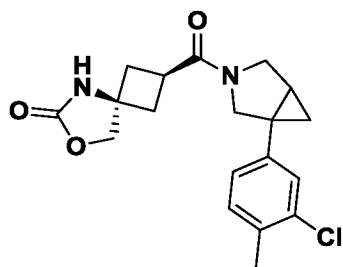
3H), 2,92–2,83 (м, 1H), 2,69–2,58 (м, 2H), 2,56–2,41 (м, 2H), 1,93–1,83 (м, 1H), 1,19–1,14 (м, 1H), 0,79–0,71 (м, 1H).

Пример 29: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(3-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



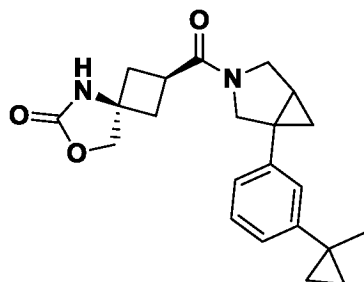
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 3-бромдифенильного эфира вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{24}N_2O_4$, 404,2; полученное значение m/z , 405,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38–7,31 (м, 2H), 7,30–7,24 (м, 1H), 7,15–7,08 (м, 1H), 6,99 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,91 (дд, $J = 11,4$, 7,9 Гц, 1H), 6,87–6,81 (м, 2H), 5,96 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 1,0$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,88–3,54 (м, 3H), 2,94–2,80 (м, 1H), 2,69–2,57 (м, 2H), 2,55–2,41 (м, 2H), 1,98–1,82 (м, 1H), 1,19–1,14 (м, 1H), 0,78 (дд, $J = 10,8$, 5,1 Гц, 1H).

Пример 30: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 4-бром-2-хлортолуола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$, 360,1; полученное значение m/z , 361,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20–7,12 (м, 2H), 7,04–6,92 (м, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,35 (д, $J = 1,5$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,82–3,54 (м, 3H), 2,95–2,80 (м, 1H), 2,68–2,56 (м, 2H), 2,55–2,44 (м, 2H), 2,34 (д, $J = 2,2$ Гц, 3H), 1,95–1,85 (м, 1H), 1,17–1,13 (м, 1H), 0,81–0,70 (м, 1H).

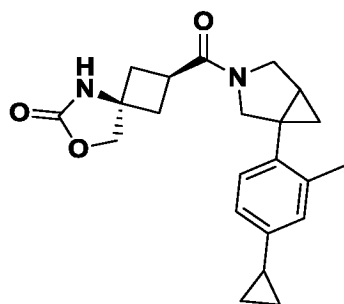
Пример 31: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 5 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-(1-метилциклопропил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 366,2; полученное значение m/z , 367,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,25–7,20 (м, 1H), 7,16–7,10 (м, 1H), 7,09–7,06 (м, 1H), 7,02–6,93 (м, 1H), 6,07 (д, $J = 27,9$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 3,0$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,88–3,56 (м, 3H), 2,98–2,80 (м, 1H), 2,69–2,59 (м, 2H), 2,56–2,42 (м, 2H), 1,97–1,86 (м, 1H), 1,39 (д, $J = 2,8$ Гц, 3H), 1,19–1,13 (м, 1H), 0,87–0,82 (м, 2H), 0,80–0,71 (м, 3H).
- 10

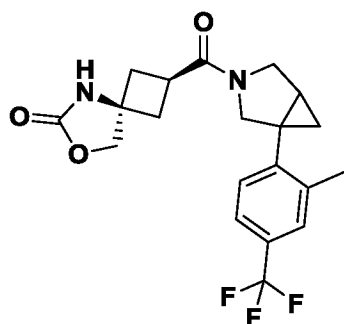
Пример 32: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

15



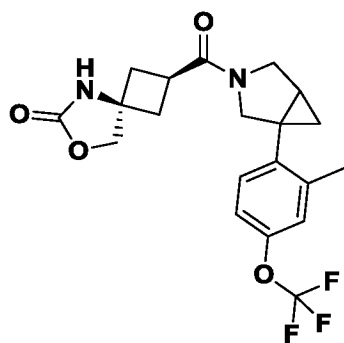
- Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-4-циклопропил-2-метилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 366,2; полученное значение m/z , 367,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,20–7,09 (м, 1H), 6,94–6,78 (м, 2H), 6,17 (д, $J = 40,5$ Гц, 1H), 4,42–4,29 (м, 2H), 4,13–3,92 (м, 1H), 3,87–3,58 (м, 2H), 3,47–3,28 (м, 1H), 2,92–2,75 (м, 1H), 2,69–2,57 (м, 2H), 2,55–2,36 (м, 2H), 2,34 (д, $J = 2,8$ Гц, 3H), 1,90–1,73 (м, 2H), 1,08 (ддд, $J = 17,8, 7,8, 5,1$ Гц, 1H), 0,99–0,88 (м, 2H), 0,74–0,59 (м, 3H).
- 20

Пример 33: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



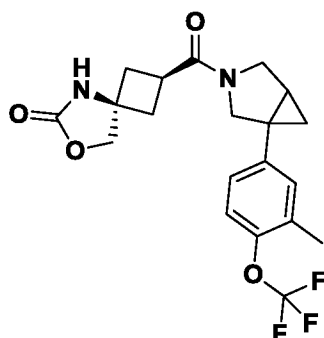
- 5 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-2-метил-4-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$, 394,1; полученное значение m/z , 395,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,46–7,32 (м, 3H), 6,06 (д, $J = 22,0$ Гц, 1H), 4,39–4,26 (м, 2H), 4,18–3,97 (м, 1H), 3,86–3,61 (м, 2H), 3,49–
- 10 3,30 (м, 1H), 2,94–2,76 (м, 1H), 2,69–2,57 (м, 2H), 2,55–2,38 (м, 5H), 1,91–1,82 (м, 1H), 1,19–1,07 (м, 1H), 0,85–0,79 (м, 1H).

Пример 34: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



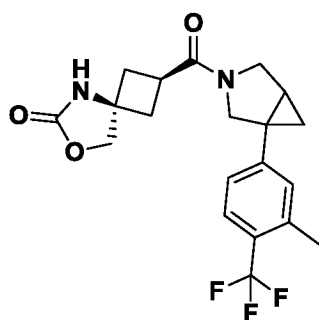
- 15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-2-метил-4-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_4$, 410,1; полученное значение m/z , 411,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,27 (дд, $J = 11,6$, 8,3 Гц, 1H), 7,04–6,95 (м, 2H), 5,96 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J = 16,7$ Гц, 2H), 4,16–
- 20 3,95 (м, 1H), 3,86–3,60 (м, 2H), 3,48–3,29 (м, 1H), 2,97–2,75 (м, 1H), 2,69–2,41 (м, 4H), 2,40 (д, $J = 1,9$ Гц, 3H), 1,87–1,78 (м, 1H), 1,17–1,05 (м, 1H), 0,81–0,75 (м, 1H).

Пример 35: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



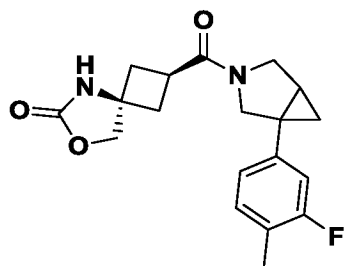
- 5 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-метил-4-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_4$, 410,1; полученное значение m/z , 411,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,18–7,09 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,01 (тд, $J = 8,6, 1,9$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,85–3,57 (м, 3H), 2,96–2,81 (м, 1H), 2,71–2,60 (м, 2H), 2,55–2,41 (м, 2H), 2,30 (д, $J = 2,6$ Гц, 3H), 1,97–1,86 (м, 1H), 1,17–1,11 (м, 1H), 0,81–0,74 (м, 1H).
- 10

Пример 36: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



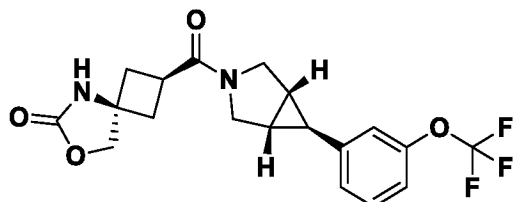
- 15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-метил-4-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$, 394,1; полученное значение m/z , 395,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,54 (дд, $J = 8,5, 3,0$ Гц, 1H), 7,08–7,01 (м, 2H), 5,98 (с, 1H), 4,36 (д, $J = 1,7$ Гц, 2H), 4,25–3,95 (м, 1H), 3,91–3,56 (м, 3H), 2,95–2,84 (м, 1H), 2,68–2,57 (м, 2H), 2,57–2,48 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,04–1,92 (м, 1H), 1,18 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H), 0,87–0,79 (м, 1H).
- 20

Пример 37: (rac)-(2s,4s)-2-(1-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-3-фтор-4-метилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{21}FN_2O_3$, 344,2; полученное значение m/z , 345,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,11 (тд, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,89–6,77 (м, 2H), 6,09 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 1,9$ Гц, 2H), 4,25–3,89 (м, 1H), 3,84–3,53 (м, 3H), 2,95–2,80 (м, 1H), 2,69–2,57 (м, 2H), 2,55–2,41 (м, 2H), 2,26–2,22 (м, 3H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,17–1,08 (м, 1H), 0,82–0,70 (м, 1H).

Пример 38: (2s,4s)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Стадия А: 2-(Дийодметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. в высушенном в печи сосуде под давлением в атмосфере N_2 пинакол(дихлорметил)боронат (0,4 мл, 2,08 ммоль) поглощали в ацетоне (4,4 мл). Добавляли NaI (721 мг, 4,78 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 55 °С в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через Celite[®] при помощи ацетона и концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали в ДХМ, а избыток йода гасили тиосульфатом натрия и сульфатом магния встряхиванием колбы до исчезновения оранжевого цвета. Взвесь фильтровали через Celite[®] при помощи ДХМ, концентрировали при пониженном давлении и использовали без дополнительной очистки на последующих стадиях. Соединение не ионизируется при ИЭР⁺ ЖХМС.

Стадия В: *трет*-Бутил(1R,5S,6s)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат. в высушенном в печи сосуде в атмосфере N_2

- хлорид хрома (II) (1,0 г, 8,14 мМоль) поглощали в ТГФ (13,5 мл). Добавляли ТМЭД (1,22 мл, 8,14 мМоль) и перемешивали при к. т. в течение 25 мин. Добавляли 2-(дийодметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (801 мг, 2,03 мМоль) и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. в конечном итоге добавляли *трет*-бутил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат (237 мг, 1,36 мМоль) и перемешивали при 50 °С в течение 20 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом КФХ на силикагеле (0–15–50% EtOAc в гексане) с получением
- 10 указанного в заголовке соединения (62 мг, 15% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{28}BNO_4$, 309,2; полученное значение m/z , 254,2 $[M+2H-tBu]^+$.
- Стадия С: *трет*-Бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат. в высушенном в печи сосуде под давлением в атмосфере N_2 объединяли бис(дибензилиденацетон)палладий ($Pd(dba)_2$) (1,9 мг, 0,003 мМоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos) (2,7 мг, 0,006 мМоль), *трет*-бутоксид калия (KOtBu) (29 мг, 0,259 мМоль), 1-йод-3-(трифторметокси)бензол (31 мкл, 0,194 мМоль), *трет*-бутанол (0,26 мл) и 1,2-диметоксиэтан (DME) (0,78 мл). К смеси добавляли *трет*-бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (20 мг,
- 20 0,065 мМоль) и нагревали до 80 °С в течение 20 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очисткой обращенно-фазовой ВЭЖХ (5–95% АЦН в 20 мМ NH_4OH в воде) получали указанное в заголовке соединение (6 мг, 27% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для
- 25 $C_{17}H_{20}F_3NO_3$, 343,1; полученное значение m/z , 288,1 $[M+2H-tBu]^+$.
- Стадия D: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид. К *трет*-бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (6 мг, 0,017 мМоль) в MeOH (0,1 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 0,1 мл). Смесь нагревали до 45 °С в течение 1 часа
- 30 перед концентрированием при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{13}ClF_3NO$ 279,1; полученное значение m/z , 244,1 $[M-Cl]^+$.

Стадия Е: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. (1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-

(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид поглощали в ДМФА

(0,2 мл) и добавляли (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновую кислоту

5 (промежуточное соединение 3, 3,1 мг, 0,018 мМоль), ДИПЭА (9,2 мкл, 0,052 мМоль) и

НАТУ (7,5 мг, 0,019 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через фильтр PTFE с

MeOH и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (5–95% АЦН в 20 мМ NH₄ОН

в воде) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 87% выход). МС (ИЭР):

10 масса, рассчитанная для C₁₉H₁₉F₃N₂O₄, 396,1; полученное значение *m/z*, 397,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,29 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,06–7,01 (м, 1H), 6,95 (дт, *J*

= 7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,85 (дт, *J* = 2,5, 1,2 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,00 (д, *J* =

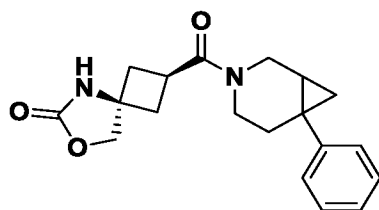
12,3 Гц, 1H), 3,72–3,63 (м, 2H), 3,57 (дд, *J* = 12,3, 3,4 Гц, 1H), 2,88 (тт, *J* = 8,5, 7,0 Гц,

1H), 2,71–2,59 (м, 2H), 2,54–2,44 (м, 2H), 1,97–1,86 (м, 2H), 1,67 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H).

15

Пример 39: (para)-(2*s*,4*s*)-2-(6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-

азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

20 1, с применением 6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептана гидрохлорида вместо 1-(пара-

толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₂₂N₂O₃,

326,2; полученное значение *m/z*, 327,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34–

7,16 (м, 5H), 6,28 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,03–3,63 (м, 2H), 3,56–

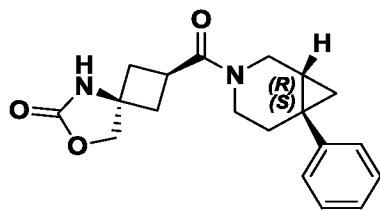
3,42 (м, 1H), 3,41–3,18 (м, 1H), 2,98 (дп, *J* = 18,7, 8,1 Гц, 1H), 2,75–2,62 (м, 2H), 2,55–

25 2,40 (м, 2H), 2,24–2,03 (м, 2H), 1,56–1,37 (м, 1H), 1,09–1,01 (м, 1H), 0,79 (кв, *J* = 5,0 Гц,

1H).

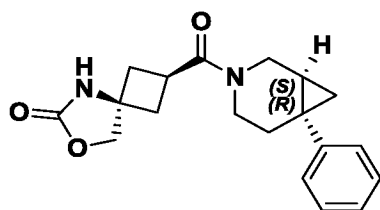
Пример 40: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,6*S*)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-

азаспиро[3.4]октан-6-он.



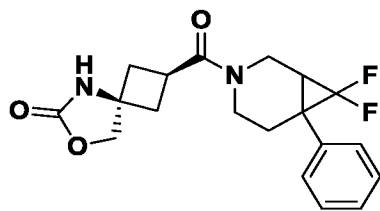
Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 39 (неподвижная фаза: Chiralpak AD, 5 мкм 250 × 21 мм, подвижная фаза: 40% MeOH:изопропанол (1:1) с 0,2% изопропиламином, 60% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₂₂N₂O₃, 326,2; полученное значение *m/z*, 327,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34–7,16 (м, 5H), 6,42 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 10,8 Гц, 2H), 4,03–3,58 (м, 2H), 3,50 (дп, *J* = 19,0, 6,9 Гц, 1H), 3,41–3,18 (м, 1H), 2,98 (дп, *J* = 24,2, 8,2 Гц, 1H), 2,70 (квд, *J* = 10,4, 5,3 Гц, 2H), 2,47 (тд, *J* = 12,5, 8,2 Гц, 2H), 2,22–2,02 (м, 2H), 1,56–1,37 (м, 1H), 1,05 (дт, *J* = 9,1, 4,8 Гц, 1H), 0,79 (кв, *J* = 5,4 Гц, 1H).

Пример 41: (2*S*,4*R*)-2-((1*S*,6*R*)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 39 (неподвижная фаза: Chiralpak AD, 5 мкм 250 × 21 мм, подвижная фаза: 40% MeOH:изопропанол (1:1) с 0,2% изопропиламином, 60% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₂₂N₂O₃, 326,2; полученное значение *m/z*, 327,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,29 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,25–7,16 (м, 3H), 6,55 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 10,7 Гц, 2H), 4,03–3,60 (м, 2H), 3,50 (дп, *J* = 19,0, 6,9 Гц, 1H), 3,41–3,18 (м, 1H), 2,97 (дп, *J* = 24,4, 8,2 Гц, 1H), 2,70 (квд, *J* = 10,4, 5,3 Гц, 2H), 2,47 (тд, *J* = 12,5, 8,2 Гц, 2H), 2,22–2,02 (м, 2H), 1,53–1,38 (м, 1H), 1,09–1,01 (м, 1H), 0,78 (кв, *J* = 5,4 Гц, 1H).

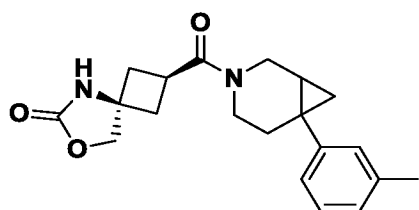
Пример 42: (rac)-2*S*,4*S*)-2-(7,7-Дифтор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 1, с применением 7,7-дифтор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептана гидрохлорида вместо 1-(*пара*-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

- 5 $C_{19}H_{20}F_2N_2O_3$, 362,1; полученное значение m/z , 363,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) $\square$ 7,42–7,24 (м, 5H), 4,51 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 4,48–4,42 (м, 1H), 4,05–3,76 (м, 2H), 3,73–3,50 (м, 1H), 3,30–3,01 (м, 2H), 2,64–2,37 (м, 4H), 2,34–2,12 (м, 2H), 2,01–1,85 (м, 1H).

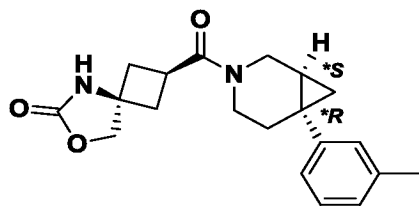
- 10 Пример 43: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(6-(*мета*-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-

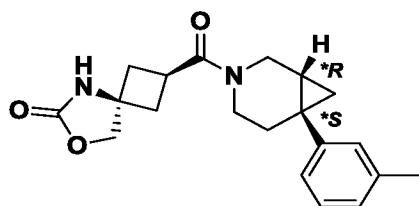
- 15 ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 3-бромтолуола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_2O_3$, 340,2; полученное значение m/z , 341,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,19 (т, $J =$
- 20 7,6 Гц, 1H), 7,07–6,99 (м, 3H), 5,75 (д, $J = 20,8$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,02–3,86 (м, 1H), 3,74 (ддд, $J = 15,3, 13,1, 3,3$ Гц, 1H), 3,56–3,41 (м, 1H), 3,39–3,17 (м, 1H), 3,07–2,92 (м, 1H), 2,71–2,59 (м, 2H), 2,54–2,44 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,22–2,01 (м, 2H), 1,52–1,37 (м, 1H), 1,08–1,02 (м, 1H), 0,79–0,72 (м, 1H).

- 25 Пример 44: (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(*мета*-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



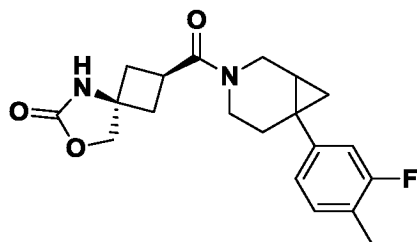
Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 43 (неподвижная фаза: Chiralpak AD, 5 мкм 250 × 21 мм, подвижная фаза: 40% MeOH с 0,2% ТЭА, 60% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₄N₂O₃, 340,2; полученное значение *m/z*, 341,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,18 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,07–6,98 (м, 3H), 6,20 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,02–3,40 (м, 3H), 3,40–3,17 (м, 1H), 3,12–2,89 (м, 1H), 2,74–2,61 (м, 2H), 2,54–2,41 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,21–2,06 (м, 2H), 1,52–1,36 (м, 1H), 1,04 (дт, *J* = 9,0, 4,7 Гц, 1H), 0,76 (тд, *J* = 5,3, 2,9 Гц, 1H).

Пример 45: (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(*мета*-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 43 (неподвижная фаза: Chiralpak AD, 5 мкм 250 × 21 мм, подвижная фаза: 40% MeOH с 0,2% ТЭА, 60% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₄N₂O₃, 340,2; полученное значение *m/z*, 341,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,18 (дд, *J* = 8,0, 7,1 Гц, 1H), 7,06–6,97 (м, 3H), 6,25–6,11 (м, 1H), 4,38 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,02–3,39 (м, 3H), 3,39–3,18 (м, 1H), 3,05–2,89 (м, 1H), 2,72–2,61 (м, 2H), 2,53–2,41 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,22–2,05 (м, 2H), 1,52–1,34 (м, 1H), 1,04 (дт, *J* = 9,1, 4,7 Гц, 1H), 0,76 (тд, *J* = 5,3, 2,9 Гц, 1H).

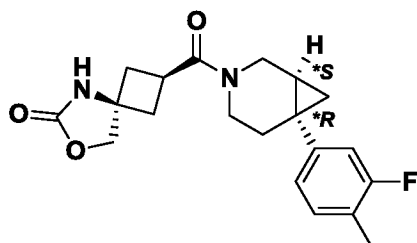
Пример 46: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-

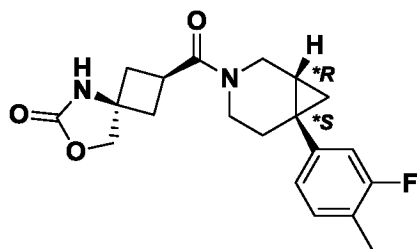
- 5 бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-фтор-4-метилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{23}FN_2O_3$, 358,2; полученное значение m/z , 359,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,09 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,92–6,77 (м, 2H), 6,00 (д, $J = 18,1$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 3,99–3,86 (м, 1H), 3,73 (ддд, $J = 15,3, 13,2, 3,3$ Гц, 1H), 3,56–3,41 (м, 1H), 3,39–3,18 (м, 1H), 3,06–2,90 (м, 1H), 2,72–2,59 (м, 2H), 2,53–2,41 (м, 2H), 2,23 (д, $J = 1,6$ Гц, 3H), 2,18–2,01 (м, 2H), 1,51–1,33 (м, 1H), 1,06–0,97 (м, 1H), 0,81–0,71 (м, 1H).
- 10

- 15 Пример 47: (2*S*,4*R*)-2-((1*S*,6*R*)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 46 (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 15% MeOH:изопропанол (1:1) с 0,2% изопропиламином, 85% CO_2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{23}FN_2O_3$, 358,2; полученное значение m/z , 359,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) $\square$ 7,08 (тд, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 6,91–6,82 (м, 2H), 6,37 (д, $J = 13,7$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 3,98–3,61 (м, 2H), 3,55–3,39 (м, 1H), 3,39–3,17 (м, 1H), 3,03–2,89 (м, 1H), 2,73–2,61 (м, 2H), 2,53–2,41 (м, 2H), 2,22 (д, $J = 1,8$ Гц, 3H), 2,19–2,00 (м, 2H), 1,51–1,33 (м, 1H), 1,02 (дт, $J = 9,1, 5,2$ Гц, 1H), 0,78 (кв, $J = 5,2$ Гц, 1H).
- 20
- 25

Пример 48: (2*S*,4*S*)-2-((1*R*,6*S*)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

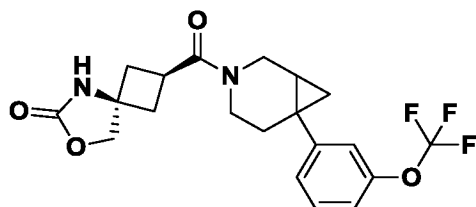


Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической

- 5 флюидной хроматографии примера 46 (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H 5 мкм 250 × 20 мм, подвижная фаза: 15% MeOH:изопропанол (1:1) с 0,2% изопропиламин, 85% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₃FN₂O₃, 358,2; полученное значение *m/z*, 359,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,09 (тд, *J* = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 6,91–6,82 (м, 2H), 6,27 (д, *J* = 14,9 Гц, 1H), 4,37 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 3,98–3,61 (м, 2H), 3,56–3,40 (м, 1H), 3,39–3,17 (м, 1H), 3,05–2,89 (м, 1H), 2,72–2,62 (м, 2H), 2,52–2,41 (м, 2H), 2,23 (д, *J* = 1,8 Гц, 3H), 2,20–2,00 (м, 2H), 1,51–1,33 (м, 1H), 1,02 (дт, *J* = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 0,78 (кв, *J* = 5,2 Гц, 1H).
- 10

Пример 49: (*rac*)-(2*S*,4*S*)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

15



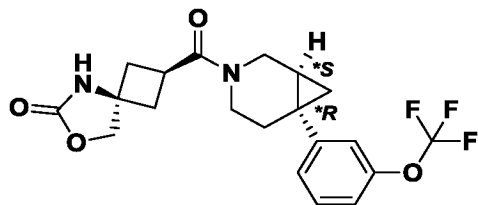
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-

- 20 ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₄, 410,1; полученное значение *m/z*, 411,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) □ 7,31 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (дд, *J* = 6,5, 1,3 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 6,25 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 3,98–3,92 (м, 1H), 3,76 (ддд, *J* = 15,3, 13,2, 3,3 Гц, 1H), 3,58–3,43 (м, 1H), 3,41–3,21 (м, 1H), 3,07–2,90 (м, 1H), 2,74–2,63 (м, 2H),
- 25

2,55–2,43 (м, 2H), 2,24–2,05 (м, 2H), 1,57–1,38 (м, 1H), 1,11–1,02 (м, 1H), 0,87–0,80 (м, 1H).

Пример 50: (2*S*,4*R*)-2-((1*S*,6*R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-

5 азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



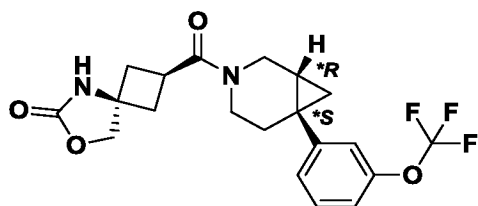
Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 49 (неподвижная фаза: Chiralpak AD, 5 мкм

250 × 30 мм, подвижная фаза: 25% MeOH с 0,2% ТЭА, 75% CO₂). МС (ИЭР): масса,

10 рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₄, 410,1; полученное значение *m/z*, 411,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,35–7,28 (м, 1H), 7,17–7,13 (м, 1H), 7,08–7,03 (м, 2H), 5,90 (д, *J* = 23,3 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 10,1 Гц, 2H), 4,00–3,90 (м, 1H), 3,85–3,65 (м, 1H), 3,56–3,44 (м, 1H), 3,39–3,22 (м, 1H), 3,05–2,91 (м, 1H), 2,70–2,59 (м, 2H), 2,54–2,44 (м, 2H), 2,21–2,05 (м, 2H), 1,55–1,40 (м, 1H), 1,07 (тд, *J* = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 0,84 (кв, *J* = 5,5 Гц, 1H).

Пример 51: (2*S*,4*S*)-2-((1*R*,6*S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-

азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



20 Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 49 (неподвижная фаза: Chiralpak AD, 5 мкм

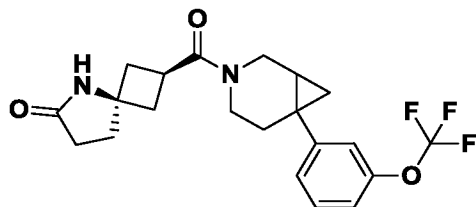
250 × 30 мм, подвижная фаза: 25% MeOH с 0,2% ТЭА, 75% CO₂). МС (ИЭР): масса,

рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₄, 410,1; полученное значение *m/z*, 411,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР

25 (500 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,34–7,28 (м, 1H), 7,18–7,12 (м, 1H), 7,08–7,03 (м, 2H), 6,09 (д, *J* = 19,8 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 10,0 Гц, 2H), 3,99–3,90 (м, 1H), 3,86–3,64 (м, 1H), 3,56–3,44 (м, 1H), 3,39–3,21 (м, 1H), 3,05–2,91 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,54–2,44 (м, 2H),

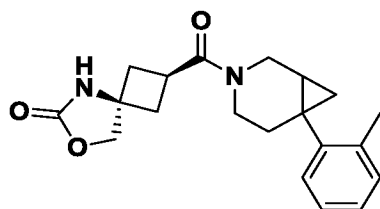
2,21–2,04 (м, 2H), 1,55–1,40 (м, 1H), 1,07 (тд, $J = 8,7, 5,4$ Гц, 1H), 0,84 (кв, $J = 5,6$ Гц, 1H).

Пример 52: (rac)-(2r,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2r,4s)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2s,4s)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_3$, 408,2; полученное значение m/z , 409,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,93 (с, 1H), 7,43 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,21–7,14 (м, 2H), 3,91–3,56 (м, 2H), 3,43–3,35 (м, 1H), 3,29–3,22 (м, 1H), 3,09–2,98 (м, 1H), 2,36–2,17 (м, 4H), 2,17–2,11 (м, 4H), 2,11–1,99 (м, 2H), 1,54–1,44 (м, 1H), 1,05–0,97 (м, 1H), 0,84 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H).

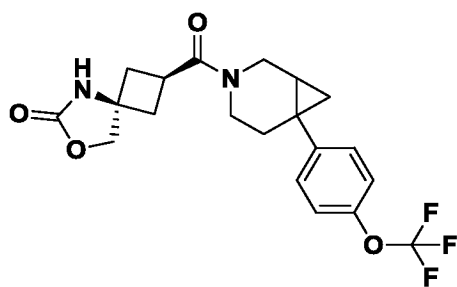
Пример 53: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(*орто*-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия

(промежуточное соединение 5) и с применением 2-бромтолуола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_2O_3$, 340,2; полученное значение m/z , 341,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21–7,10 (м, 4H), 5,78 (д, $J = 23,5$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 13,0$ Гц, 2H), 4,05–3,92 (м, 1H), 3,90–3,63 (м, 2H), 3,34–3,22 (м, 1H), 3,10–2,91 (м, 1H), 2,71–2,61 (м, 2H), 2,56–2,44 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,11–1,87 (м, 2H), 1,48–1,34 (м, 1H), 1,04–0,94 (м, 1H), 0,74 (дд, $J = 9,1, 5,1$ Гц, 1H).

Пример 54: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



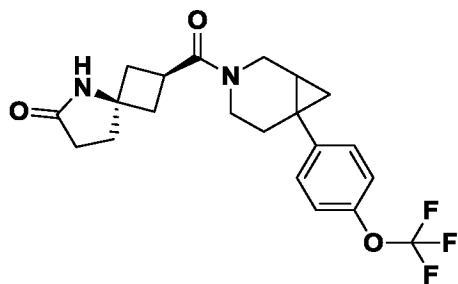
10

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия

(промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_4$, 410,1; полученное значение m/z , 411,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26–7,22 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,00 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,03–3,65 (м, 2H), 3,59–3,41 (м, 1H), 3,40–3,18 (м, 1H), 3,08–2,92 (м, 1H), 2,73–2,61 (м, 2H), 2,57–2,43 (м, 2H), 2,20–2,02 (м, 2H), 1,55–1,38 (м, 1H), 1,09–1,00 (м, 1H), 0,86–0,77 (м, 1H).

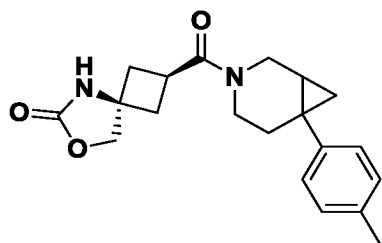
20

Пример 55: (rac)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2r,4s)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2s,4s)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_3$, 408,2; полученное значение m/z , 409,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (с, 1H), 7,37 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 3,90–3,54 (м, 2H), 3,43–3,35 (м, 1H), 3,28–3,23 (м, 1H), 3,10–2,95 (м, 1H), 2,40–2,24 (м, 3H), 2,24–2,17 (м, 2H), 2,13 (с, 4H), 1,50–1,37 (м, 1H), 1,06–0,94 (м, 1H), 0,94–0,73 (м, Гц, 2H).

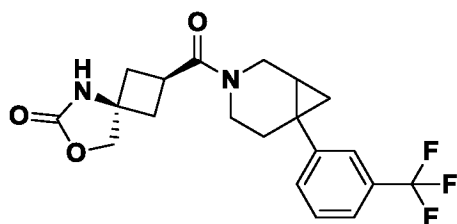
Пример 56: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(*пара*-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 4-бромтолуола вместо 1-бром-4-

(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_2O_3$, 340,2; полученное значение m/z , 341,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,16–7,08 (м, 4H), 5,88 (д, $J = 19,8$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,03–3,62 (м, 2H), 3,48 (тд, $J = 6,7, 2,5$ Гц, 1H), 3,40–3,18 (м, 1H), 3,09–2,92 (м, 1H), 2,71–2,60 (м, 2H), 2,55–2,42 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,21–2,00 (м, 2H), 1,51–1,34 (м, 1H), 1,06–0,99 (м, 1H), 0,79–0,72 (м, 1H).

Пример 57: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(6-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

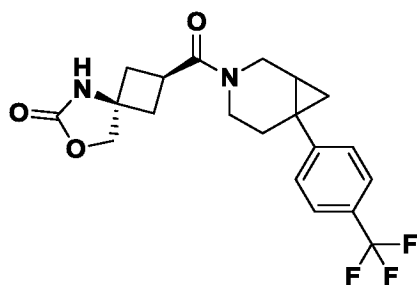


10 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-(трифторметил)бензола

15 вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$, 394,1; полученное значение m/z , 395,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,47 (дд, $J = 5,6, 3,1$ Гц, 2H), 7,42 (дд, $J = 6,1, 1,5$ Гц, 2H), 5,88 (д, $J = 18,2$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,96 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 3,77 (ддд, $J = 15,2, 13,2, 3,2$ Гц, 1H), 3,60–3,43 (м, 1H), 3,41–3,21 (м, 1H), 3,11–2,91 (м, 1H), 2,75–2,59 (м, 2H), 2,57–2,45 (м, 2H), 2,18–2,10 (м, 2H), 1,59–1,41 (м, 1H), 1,14–1,03 (м, 1H), 0,92–0,77 (м, 1H).

20

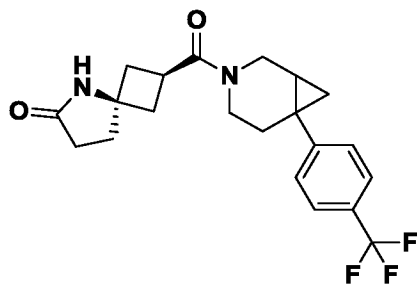
Пример 58: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия

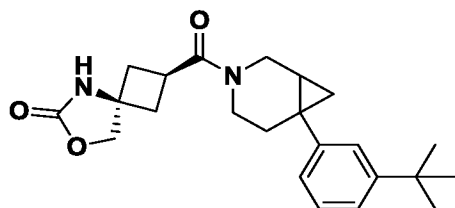
- 5 (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$, 394,1; полученное значение m/z , 395,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,55 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 6,35 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,99–3,90 (м, 1H), 3,89–3,65 (м, 1H), 3,60–3,43 (м, 1H), 3,43–3,21 (м, 1H),
10 3,07–2,88 (м, 1H), 2,74–2,63 (м, 2H), 2,54–2,42 (м, 2H), 2,24–2,06 (м, 2H), 1,59–1,41 (м, 1H), 1,12–1,03 (м, 1H), 0,86 (дд, $J = 9,3, 5,3$ Гц, 1H).

Пример 59: (*rac*)-(2*r*,4*s*)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия
20 (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное
25 соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2$, 392,2; полученное значение m/z , 393,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\square$ 7,93 (с, 1H), 7,64 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 3,90–3,59 (м, 2H), 3,44–3,35 (м, 1H), 3,29–3,25 (м, 1H), 3,11–2,97 (м, 1H), 2,35–2,26 (м, 2H), 2,24–2,01 (м, 8H), 1,57–1,45 (м, 1H), 1,10–0,99 (м, 1H), 0,88 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H).

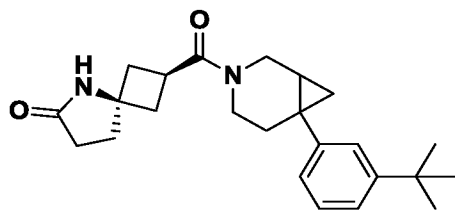
Пример 60: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

- 5 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-(*трет*-бутил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для
- 10 $C_{23}H_{30}N_2O_3$, 382,2; полученное значение m/z , 383,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,25–7,22 (м, 3H), 7,08–7,01 (м, 1H), 6,04 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,03–3,63 (м, 2H), 3,50 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,41–3,19 (м, 1H), 3,08–2,92 (м, 1H), 2,73–2,61 (м, 2H), 2,55–2,41 (м, 2H), 2,26–2,05 (м, 2H), 1,55–1,38 (м, 1H), 1,31 (с, 9H), 1,09–0,99 (м, 1H), 0,82–0,73 (м, 1H).

15 Пример 61: (rac)-(2r,4s)-2-(6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



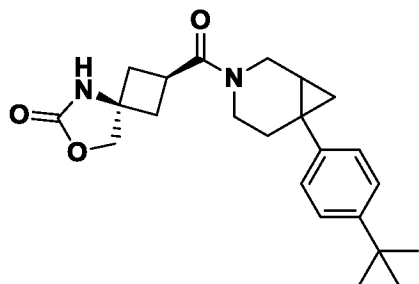
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

- 20 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-(*трет*-бутил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2r,4s)-6-оксо-5-
- 25 азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2s,4s)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{32}N_2O_2$, 380,2;

полученное значение m/z , 381,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\square$ 7,93 (с, 1H), 7,25–7,16 (м, 3H), 7,08–7,01 (м, 1H), 3,92–3,55 (м, 2H), 3,32–3,17 (м, 2H), 3,10–2,95 (м, 1H), 2,36–2,16 (м, 4H), 2,15–2,12 (м, 4H), 2,08–1,94 (м, 2H), 1,47–1,36 (м, 1H), 1,26 (с, J = 11,3 Гц, 9H), 0,98–0,90 (м, 1H), 0,78 (кв, J = 5,1 Гц, 1H).

5

Пример 62: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

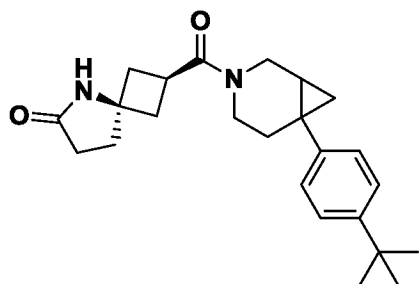


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

10 5, с применением (3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_2O_3$, 382,2; полученное значение m/z , 383,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$

15 7,34–7,29 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 2H), 6,03 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,03–3,61 (м, 2H), 3,48 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,39–3,17 (м, 1H), 3,06–2,88 (м, 1H), 2,71–2,60 (м, 2H), 2,53–2,40 (м, 2H), 2,25–2,06 (м, 2H), 1,53–1,36 (м, 1H), 1,30 (с, 9H), 1,08–1,02 (м, 1H), 0,77 (дд, J = 11,4, 5,5 Гц, 1H).

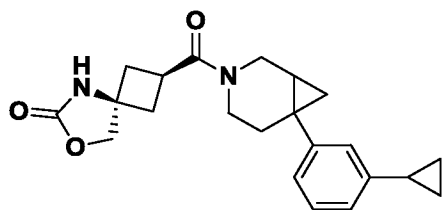
20 Пример 63: (rac)-(2r,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-

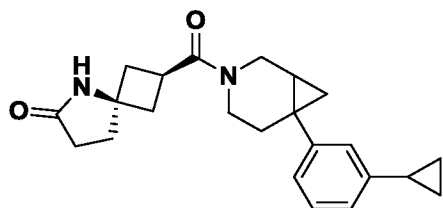
ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{32}N_2O_2$, 380,2; полученное значение m/z , 381,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\square$ 7,93 (с, 1H), 7,29 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,90–3,55 (м, 2H), 3,42–3,37 (м, 1H), 3,29–3,17 (м, 1H), 3,11–2,94 (м, 1H), 2,37–2,18 (м, 4H), 2,13 (д, $J = 6,1$ Гц, 4H), 2,08–1,92 (м, 2H), 1,44–1,31 (м, 1H), 1,25 (с, 9H), 0,98–0,88 (м, 1H), 0,76 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H).

Пример 64: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



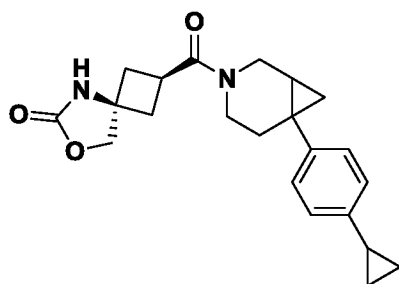
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-циклопропилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 366,2; полученное значение m/z , 367,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,18 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,04–6,98 (м, 1H), 6,97 (ушир, с, 1H), 6,87 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J = 18,3$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,03–3,61 (м, 2H), 3,59–3,41 (м, 1H), 3,39–3,17 (м, 1H), 3,09–2,89 (м, 1H), 2,73–2,56 (м, 2H), 2,55–2,40 (м, 2H), 2,23–2,01 (м, 2H), 1,93–1,79 (м, 1H), 1,53–1,37 (м, 1H), 1,08–1,00 (м, 1H), 1,00–0,90 (м, 2H), 0,79–0,71 (м, 1H), 0,70–0,60 (м, 2H).

Пример 65: (rac)-(2r,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-циклопропилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₈N₂O₂, 364,2; полученное значение *m/z*, 365,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 7,93 (с, 1H), 7,15 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,03–6,93 (м, 2H), 6,83 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,89–3,56 (м, 2H), 3,41–3,36 (м, 1H), 3,30–3,19 (м, 1H), 3,10–2,95 (м, 1H), 2,35–2,16 (м, 4H), 2,16–2,11 (м, 4H), 2,06–1,95 (м, 2H), 1,88 (тт, *J* = 8,4, 5,1 Гц, 1H), 1,43–1,36 (м, 1H), 0,98–0,87 (м, 3H), 0,75 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 0,66–0,61 (м, 2H).

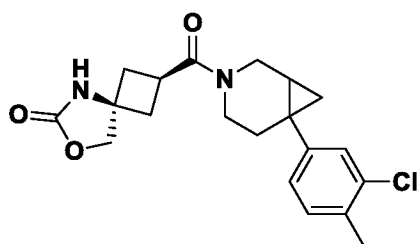
Пример 66: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-циклопропилбензола вместо

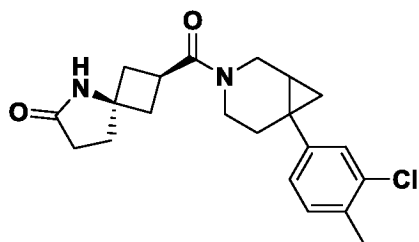
1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 366,2; полученное значение m/z , 367,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) □
 7,14–7,08 (м, 2H), 7,03–6,98 (м, 2H), 5,89 (д, $J = 19,0$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H),
 4,01–3,61 (м, 2H), 3,53–3,40 (м, 1H), 3,38–3,17 (м, 1H), 3,07–2,88 (м, 1H), 2,71–2,59 (м,
 5 2H), 2,52–2,42 (м, 2H), 2,21–2,00 (м, 2H), 1,91–1,82 (м, 1H), 1,50–1,34 (м, 1H), 1,05–0,98
 (м, 1H), 0,97–0,91 (м, 2H), 0,75 (кв, $J = 5,2$ Гц, 1H), 0,68–0,63 (м, 2H).

Пример 67: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия
 15 (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-хлор-4-метилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{23}ClN_2O_3$, 374,1; полученное значение m/z , 375,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) □
 7,20 (дд, $J = 6,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,01 (дт, $J = 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 5,83
 (д, $J = 20,5$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,01–3,87 (м, 1H), 3,73 (ддд, $J = 15,3, 13,2,$
 20 3,3 Гц, 1H), 3,58–3,40 (м, 1H), 3,37–3,17 (м, 1H), 3,08–2,91 (м, 1H), 2,70–2,60 (м, 2H),
 2,54–2,44 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,21–1,99 (м, 2H), 1,50–1,34 (м, 1H), 1,06–0,99 (м, 1H),
 0,81–0,73 (м, 1H).

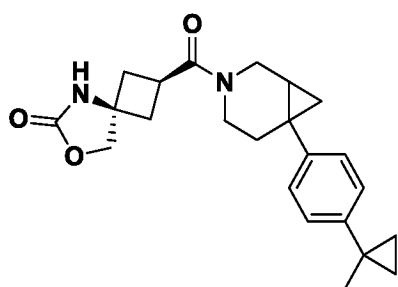
Пример 68: (*rac*)-(2*r*,4*s*)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия

- 5 (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-хлор-4-метилбензол вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{25}ClN_2O_2$, 372,2; полученное значение m/z , 373,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\square$ 7,93 (с, 1H), 7,25 (дд, $J = 4,6, 2,8$ Гц, 2H), 7,11 (дт, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 3,90–3,54 (м, 2H), 3,31–3,18 (м, 2H), 3,10–2,95 (м, 1H), 2,33–2,24 (м, 5H), 2,23–2,16 (м, 2H), 2,16–2,10 (м, 4H), 2,06–1,94 (м, 2H), 1,49–1,36 (м, 1H), 1,01–0,90 (м, 1H), 0,76 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H).

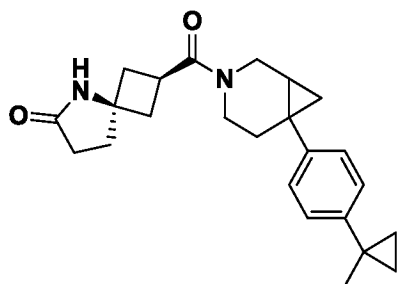
- 15 Пример 69: (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-

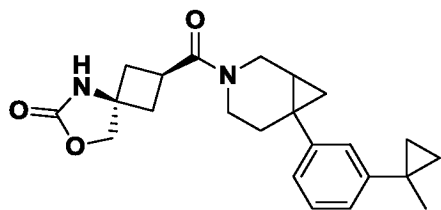
- 20 ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-(1-метилциклопропил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_2O_3$, 380,2; полученное значение m/z , 381,2
- 25 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,21–7,10 (м, 4H), 5,84 (д, $J = 19,3$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,02–3,60 (м, 2H), 3,47 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,39–3,16 (м, 1H), 3,09–2,90 (м, 1H), 2,74–2,59 (м, 2H), 2,57–2,42 (м, 2H), 2,23–1,97 (м, 2H), 1,50–1,43 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,07–1,00 (м, 1H), 0,86–0,80 (м, 2H), 0,79–0,74 (м, 1H), 0,71 (дд, $J = 6,1, 4,2$ Гц, 2H).

Пример 70: (rac)-(2r,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-(1-метилциклопропил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₀N₂O₂, 378,2; полученное значение *m/z*, 379,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 7,91 (с, 1H), 7,11 (с, 4H), 3,89–3,60 (м, 2H), 3,26–3,16 (м, 2H), 3,07–2,92 (м, 1H), 2,32–2,23 (м, 2H), 2,23–2,08 (м, 6H), 2,04–1,88 (м, 2H), 1,39–1,27 (м, 4H), 0,95–0,87 (м, 1H), 0,80–0,64 (м, 5H).

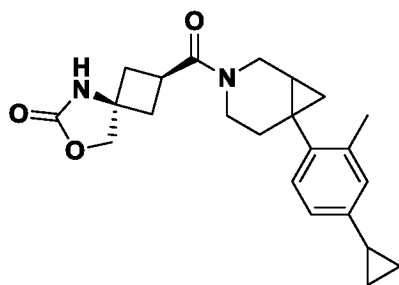
Пример 71: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-(1-метилциклопропил)бензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС

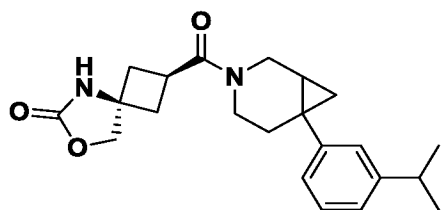
(ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_2O_3$, 380,2; полученное значение m/z , 381,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,21 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,14–7,07 (м, 2H), 7,06–6,99 (м, 1H), 5,85 (д, $J = 19,7$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,02–3,64 (м, 2H), 3,51–3,46 (м, 1H), 3,40–3,19 (м, 1H), 3,07–2,93 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,56–2,43 (м, 2H), 2,24–2,04 (м, 2H), 1,52–1,41 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,10–0,99 (м, 1H), 0,86–0,82 (м, 2H), 0,78 (кв, $J = 5,4$ Гц, 1H), 0,72 (дд, $J = 6,1, 4,2$ Гц, 2H).

Пример 72: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-циклопропил-2-метилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_2O_3$, 380,2; полученное значение m/z , 381,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,06 (дд, $J = 7,8, 4,1$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,82 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J = 24,4$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 12,7$ Гц, 2H), 4,00–3,94 (м, 1H), 3,89–3,59 (м, 2H), 3,36–3,16 (м, 1H), 3,11–2,90 (м, 1H), 2,72–2,59 (м, 2H), 2,55–2,43 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,05–1,77 (м, 3H), 1,44–1,29 (м, 1H), 1,00–0,88 (м, 3H), 0,71 (дд, $J = 8,9, 5,1$ Гц, 1H), 0,67–0,61 (м, 2H).

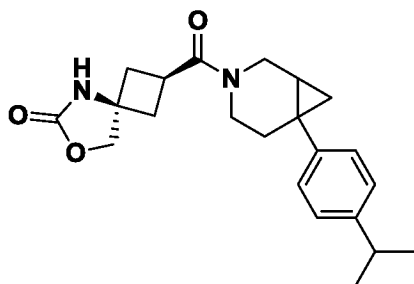
Пример 73: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия

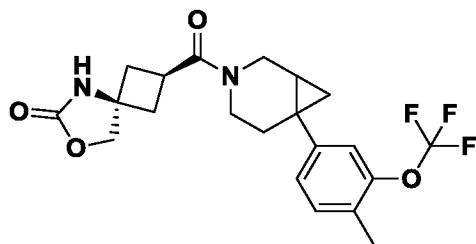
- 5 (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-3-изопропилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_2O_3$, 368,2; полученное значение m/z , 369,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) □
 7,25–7,20 (м, 1H), 7,10–7,02 (м, 3H), 5,77 (д, $J = 21,2$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,03–3,63 (м, 2H), 3,53–3,46 (м, 1H), 3,42–3,17 (м, 1H), 3,10–2,94 (м, 1H), 2,92–2,83 (м,
 10 1H), 2,71–2,60 (м, 2H), 2,57–2,44 (м, 2H), 2,24–2,02 (м, 2H), 1,54–1,38 (м, 1H), 1,24 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,09–1,03 (м, 1H), 0,78 (кв, $J = 5,2$ Гц, 1H).

Пример 74: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия
 20 (промежуточное соединение 5) и с применением 1-бром-4-изопропилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_2O_3$, 368,2; полученное значение m/z , 369,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) □
 7,20–7,12 (м, 4H), 5,90 (д, $J = 18,9$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,05–3,61 (м, 2H), 3,48 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,40–3,16 (м, 1H), 3,06–2,93 (м, 1H), 2,91–2,83 (м, 1H), 2,74–2,59
 25 (м, 2H), 2,56–2,41 (м, 2H), 2,24–2,00 (м, 2H), 1,53–1,35 (м, 1H), 1,23 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,10–1,01 (м, 1H), 0,77 (кв, $J = 5,3$ Гц, 1H).

Пример 75: (rac)-(2s,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-

ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-

бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия

(промежуточное соединение 5) и с применением 4-бром-1-метил-2-

(трифторметокси)бензола (промежуточное соединение 8) вместо 1-бром-4-(*трет*-

бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_4$, 424,2;

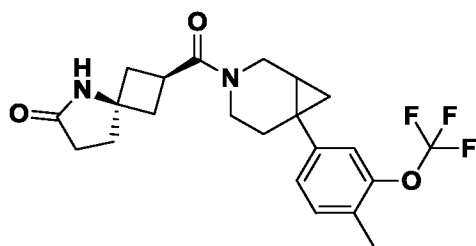
полученное значение m/z , 425,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,17 (д, $J = 7,9$ Гц,

1H), 7,07–7,01 (м, 2H), 5,93 (д, $J = 18,5$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,02–3,63 (м,

2H), 3,55–3,43 (м, 1H), 3,40–3,19 (м, 1H), 3,08–2,90 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,56–2,42

(м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,20–2,03 (м, 2H), 1,52–1,36 (м, 1H), 1,07–0,97 (м, 1H), 0,85–0,75 (м, 1H).

Пример 76. (*рау*)-(2*r*,4*s*)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-

ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 6) вместо (3-(*трет*-

бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия

(промежуточное соединение 5) и с применением 4-бром-1-метил-2-

(трифторметокси)бензола (промежуточное соединение 8) вместо 1-бром-4-(*трет*-

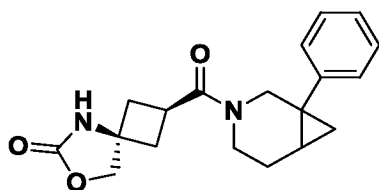
бутил)бензола на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-

карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-

азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии С.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{25}F_3N_2O_3$, 422,2; полученное значение m/z , 423,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\square$ 7,93 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,89–3,56 (м, 2H), 3,42–3,37 (м, 1H), 3,28–3,20 (м, 1H), 3,09–2,94 (м, 1H), 2,35–2,25 (м, 2H), 2,24–2,16 (м, 5H), 2,16–2,10 (м, 4H), 2,07–1,97 (м, 2H), 1,49–1,38 (м, 1H), 1,01–0,92 (м, 1H), 0,84–0,76 (м, 1H).

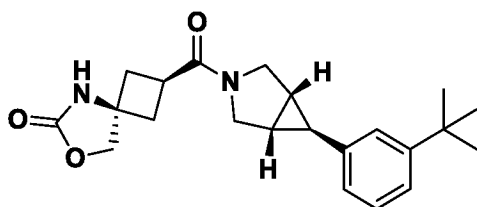
Пример 77: (rac)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



10 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 7) вместо (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторбората калия (промежуточное соединение 5) и с применением бромбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{22}N_2O_3$, 326,2; полученное значение m/z , 327,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\square$ 7,37–7,27 (м, 3H), 7,26–7,19 (м, 2H), 5,81 (д, $J = 16,9$ Гц, 1H), 4,53–4,30 (м, 2H), 4,00–3,40 (м, 3H), 3,25–2,86 (м, 2H), 2,75–2,32 (м, 4H), 2,25–2,13 (м, 1H), 1,91–1,73 (м, 1H), 1,46–1,31 (м, 1H), 1,14–1,04 (м, 1H), 0,63 (дд, $J = 9,7, 5,1$ Гц, 1H).

20

Пример 78: (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



25 Стадия А: (3-(*трет*-Бутил)бензилиден)гидразин. К гидразину моногидрату (21,3 мл, 449 мМоль) по каплям добавляли 3-*трет*-бутилбензальдегид (7,1 г, 44 мМоль) в течение 1 мин при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь выливали в воду и

экстрагировали Et₂O. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,3 г, 94% выход) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₁₆N₂, 176,1; полученное значение м/з, 177,2 [M+H]⁺.

Стадия В: (1*R*,5*S*,6*s*)-3-Бензил-6-(3-(*трет*-бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дион. К раствору (3-(*трет*-бутил)бензилиден)гидразина (7,3 г, 41 мМоль) в 1,4-диоксане (70 мл) добавляли оксид марганца (IV) (15,1 г, 173 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®]. К фильтрату добавляли *N*-бензилмалеимид (7,7 г, 41 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч.

Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток растирали с Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г, 26% выход) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₃NO₂, 333,2; полученное значение м/з, 334,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,38–7,32 (м, 2H), 7,32–7,27 (м, 3H), 7,27–7,21 (м, 3H), 7,00–6,94 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,14–3,08 (м, 2H), 3,08–3,03 (м, 1H), 1,27 (с, 9H).

Стадия С: (1*R*,5*S*,6*s*)-3-Бензил-6-(3-(*трет*-бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. К суспензии (1*R*,5*S*,6*s*)-3-бензил-6-(3-(*трет*-бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона (3,5 г, 11 мМоль) в свежедистиллированном ТГФ (10 мл) по каплям добавляли алюмогидрид лития (LiAlH₄) (42 мл, 1 М в ТГФ) при 0 °С в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч в атмосфере аргона.

Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и реакцию гасили декагидратом сульфата натрия. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали EtOAc. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали методом КФХ на силикагеле (0–30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 53% выход) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₇N, 305,2; полученное значение м/з, 306,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,37–7,28 (м, 4H), 7,27–7,21 (м, 1H), 7,16–7,11 (м, 2H), 7,11–7,09 (м, 1H), 6,81–6,73 (м,

1H), 3,61 (с, 2H), 3,02 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 2,45–2,41 (м, 2H), 2,26–2,22 (м, 1H), 1,70–1,65 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Стадия D: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана

гидрохлорид. К раствору (1*R*,5*S*,6*s*)-3-бензил-6-(3-(*трет*-бутил)фенил)-3-

- 5 азабицикло[3.1.0]гексана (1,66 г, 5,43 мМоль) в EtOH (15 мл) добавляли 10% Pd/C (580 мг, 0,54 мМоль) и хлорид водорода (HCl) (4,2 М в 1,4-диоксане, 3,9 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере H₂ (1 бар). Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®]. К фильтрату добавляли 10% Pd/C (580 мг, 0,54 мМоль) и реакцию смесь

- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч в атмосфере H₂ (1 бар).

Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®] и Celite[®] промывали EtOH.

Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении и продукт растирали с Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (940 мг, 69% выход) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₅H₂₁N, 215,2; полученное значение m/z , 216,3 [M+H]⁺.

15

Стадия E: (2*s*,4*s*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-

карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. К суспензии (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3, 205 мг, 1,2 мМоль) в ДХМ (5 мл) добавляли EDC (229 мг, 1,19 мМоль), ТЭА (670 мкл,

- 20 4,81 мМоль) и HOBT (178 мг, 1,32 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(*трет*-бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид (300 мг, 1,19 мМоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь

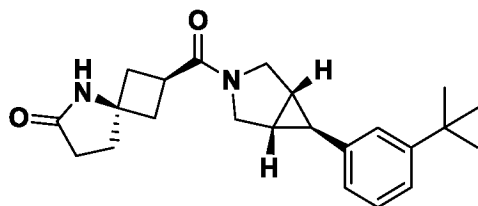
разбавляли ДХМ и промывали 1 М бисульфатом калия, насыщенным NaHCO₃ и

- 25 соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом

препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (235 мг, 54% выход) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₈N₂O₃, 368,2; полученное значение m/z , 369,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (с, 1H),

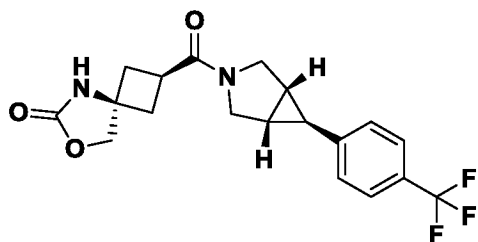
- 30 7,20–7,14 (м, 2H), 7,13–7,10 (м, 1H), 6,83–6,77 (м, 1H), 4,37 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,74 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 3,68 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J = 10,5, 4,3$ Гц, 1H), 3,36 (дд, $J = 11,9, 4,4$ Гц, 1H), 2,94–2,83 (м, 1H), 2,44–2,27 (м, 4H), 1,95–1,90 (м, 1H), 1,88–1,82 (м, 1H), 1,64–1,59 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 79: (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



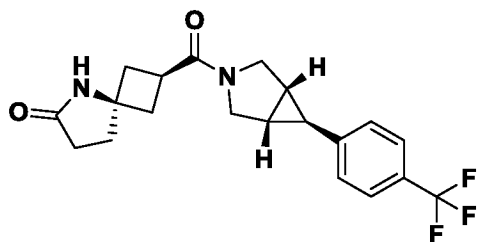
- 5 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 78, с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии Е. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₃₀N₂O₂, 366,2; полученное значение *m/z*, 367,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) □ 7,23–7,17 (м, 2H), 7,08 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 6,81–6,75 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,97 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 3,72–3,58 (м, 2H), 3,54 (дд, *J* = 12,2, 3,9 Гц, 1H), 2,89 (п, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,61–2,50 (м, 2H), 2,43–2,31 (м, 4H), 2,25–2,17 (м, 2H), 1,88 (гепт, *J* = 3,7 Гц, 2H), 1,63 (т, *J* = 3,5 Гц, 1H), 1,30 (с, 9H).
- 10

- 15 Пример 80: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



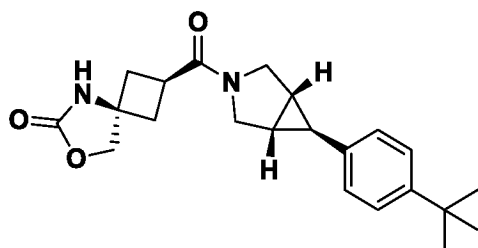
- Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 78, с применением 4-трифторметилбензальдегида вместо 3-*трет*-бутилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₁₉F₃N₂O₃, 380,1; полученное значение *m/z*, 381,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 8,07 (с, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,30 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 4,37 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,77 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,71 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 3,57 (дд, *J* = 10,6, 4,3 Гц, 1H), 3,39 (дд, *J* = 12,0, 4,4 Гц, 1H), 2,94–2,85 (м, 1H), 2,45–2,38 (м, 1H), 2,37–2,26 (м, 3H), 2,08–2,02 (м, 1H), 1,99–1,95 (м, 1H), 1,80–1,76 (м, 1H).
- 20
- 25

Пример 81: (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



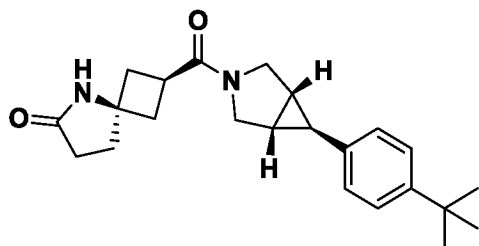
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 78, с применением 4-трифторметилбензальдегида вместо 3-*трет*-бутилбензальдегида на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии Е. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₂, 378,2; полученное значение *m/z*, 379,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,30 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 3,77 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,73 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 3,58 (дд, *J* = 10,6, 4,2 Гц, 1H), 3,38 (дд, *J* = 12,0, 4,3 Гц, 1H), 2,96–2,86 (м, 1H), 2,37–2,30 (м, 1H), 2,29–2,23 (м, 1H), 2,22–2,17 (м, 2H), 2,16–2,09 (м, 4H), 2,06–2,01 (м, 1H), 1,99–1,93 (м, 1H), 1,81–1,75 (м, 1H).

Пример 82: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 78, с применением 4-*трет*-бутилбензальдегида вместо 3-*трет*-бутилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₈N₂O₃, 368,2; полученное значение *m/z*, 369,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 8,06 (с, 1H), 7,30–7,21 (м, 2H), 7,03–6,94 (м, 2H), 4,37 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,73 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 3,67 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,54 (дд, *J* = 10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,36 (дд, *J* = 11,9, 4,5 Гц, 1H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,44–2,37 (м, 1H), 2,37–2,27 (м, 3H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,85–1,78 (м, 1H), 1,59–1,54 (м, 1H), 1,24 (с, 9H).

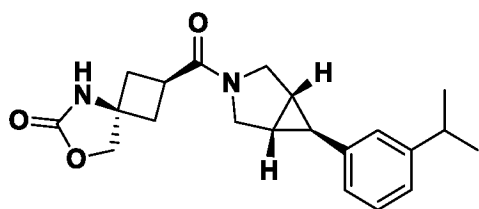
Пример 83: (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 5 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 78, с применением 4-*трет*-бутилбензальдегида вместо 3-*трет*-бутилбензальдегида на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии Е. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₃₀N₂O₂, 366,2; полученное значение *m/z*, 367,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 7,93 (с, 1H), 7,25–7,20 (м, 2H), 7,00–6,92 (м, 2H), 3,70 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 3,67 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J* = 10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,33 (дд, *J* = 11,9, 4,4 Гц, 1H), 2,94–2,83 (м, 1H), 2,32–2,26 (м, 1H), 2,26–2,20 (м, 1H), 2,20–2,04 (м, 6H), 1,90–1,83 (м, 1H), 1,82–1,75 (м, 1H), 1,57–1,51 (м, 1H), 1,21 (с, 9H).

15

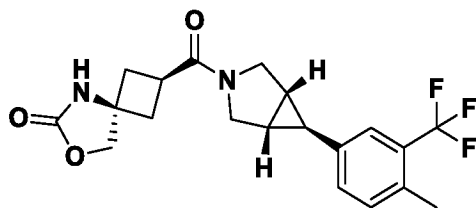
Пример 84: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 20 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 78, с применением 3-изопропилбензальдегида вместо 3-*трет*-бутилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₆N₂O₃, 354,2; полученное значение *m/z*, 355,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 8,05 (с, 1H), 7,13 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,00–6,96 (м, 1H), 6,95–6,91 (м, 1H), 6,83–6,77 (м, 1H), 4,35 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,32 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,71 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,65 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,52 (дд, *J* = 10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,34 (дд, *J* = 11,9, 4,4 Гц, 1H), 2,91–2,75 (м, 2H), 2,41–2,23 (м, 4H), 1,92–1,87 (м, 1H), 1,85–1,79 (м, 1H), 1,58–1,54 (м, 1H), 1,15 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H).

25

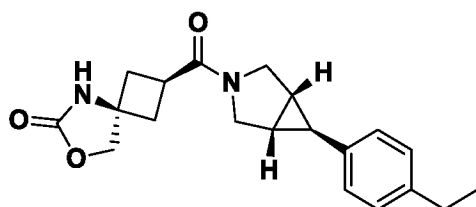
Пример 85: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 5 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 78, с применением 4-метил-3-трифторметилбензальдегида вместо 3-*трет*-бутилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}N_2O_3$, 394,2; полученное значение m/z , 395,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,07 (с, 1H), 7,40–7,36 (м, 1H), 7,31 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,25–7,20 (м, 1H), 4,38 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 3,68 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J = 10,6$, 4,3 Гц, 1H), 3,36 (дд, $J = 12,0$, 4,4 Гц, 1H), 2,93–2,82 (м, 1H), 2,39–2,36 (м, 3H), 2,43–2,27 (м, 4H), 2,02–1,97 (м, 1H), 1,94–1,89 (м, 1H), 1,77–1,72 (м, 1H).
- 10

Пример 86: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

15



Стадия А: N'-(4-Этилбензилиден)-4-метилбензолсульфогидразид. К раствору 4-этилбензальдегида (2,0 г, 15 мМоль) в ТГФ (40 мл) добавляли 4-метилбензолсульфогидразид (2,8 г, 15 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли Na_2SO_4 , смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с количественным выходом. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{18}N_2O_2S$, 302,1; полученное значение m/z , 302,9 $[M+H]^+$.

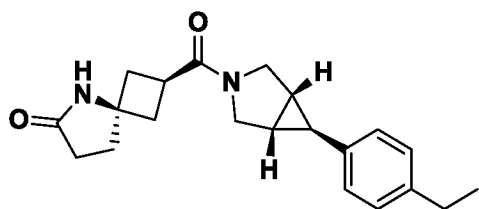
20

- 25 Стадия В: (1*R*,5*S*,6*S*)-3-Бензил-6-(4-этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. К раствору N'-(4-этилбензилиден)-4-метилбензолсульфогидразида (500 мг, 1,65 мМоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 80 мг, 2,00 мМоль).

- Реакционную смесь затем нагревали с перемешиванием при 60 °С в течение 1 ч, после чего реакционная смесь становилась красной взвесью. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, а фильтрат осторожно концентрировали *in vacuo* с применением водяной бани комнатной температуры с получением неочищенного диазо-промежуточного соединения. Неочищенный остаток затем растворяли в ДХМ (15 мл) и раствор по каплям добавляли в течение 15 минут к перемешиваемой смеси 1-бензил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (195 мг, 1,22 мМоль) и ZnI₂ (41 мг, 0,13 мМоль) в ДХМ (50 мл). Слабая экзотерма и выделение газа происходили во время добавления. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили H₂O и соевым раствором. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное масло очищали методом КФХ на силикагеле (5% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (256 мг, 75% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₃N, 277,2; полученное значение *m/z*, 278,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,36–7,28 (м, 5H), 7,06–7,04 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,96–6,94 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,02–3,0 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 2,55–2,51 (м, 2H), 2,46–2,40 (ушир, с, 2H), 2,21 (т, *J* = 3,3 Гц, 1H), 1,64 (с, 2H), 1,13 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).
- Стадия С: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. (1*R*,5*S*,6*s*)-3-Бензил-6-(4-этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (50 мг, 0,18 мМоль) поглощали в EtOH (1,8 мл). Добавляли 10% Pd/C (19 мг, 0,02 мМоль), а реакционный сосуд освобождали и оставляли под баллоном H₂ с перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® с MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₃H₁₇N, 187,1; полученное значение *m/z*, 188,1 [M+H]⁺.
- Стадия D: (2*s*,4*s*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (16 мг, 0,085 мМоль) и (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 3, 16 мг, 0,094 мМоль) поглощали в ДМФА (0,6 мл). Добавляли ДИПЭА (37 мкл, 0,214 мМоль) и НАТУ (37 мг, 0,094 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтр PTFE с MeOH и очищали методом

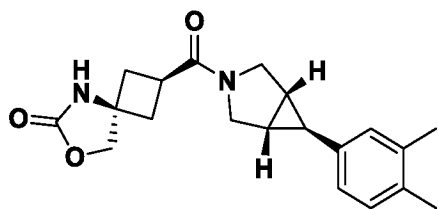
обращенно-фазовой ВЭЖХ (5–95% АЦН в 20 мМ NH₄ОН в воде) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 41% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₄N₂O₃, 340,2; полученное значение m/z , 341,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) □ 7,14–7,08 (м, 2H), 6,97–6,91 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,97 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,65 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 3,56 (дд, J = 12,1, 3,7 Гц, 1H), 2,87 (тт, J = 8,4, 7,2 Гц, 1H), 2,71–2,56 (м, 4H), 2,53–2,43 (м, 2H), 1,91–1,83 (м, 2H), 1,61 (т, J = 3,6 Гц, 1H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

Пример 87: (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 86, с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₆N₂O₂, 338,2; полученное значение m/z , 339,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) □ 7,14–7,08 (м, 2H), 6,97–6,90 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,96 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,71–3,58 (м, 2H), 3,52 (дд, J = 12,1, 4,0 Гц, 1H), 2,89 (п, J = 8,2 Гц, 1H), 2,65–2,46 (м, 4H), 2,43–2,31 (м, 4H), 2,26–2,17 (м, 2H), 1,90–1,81 (м, 2H), 1,60 (т, J = 3,5 Гц, 1H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

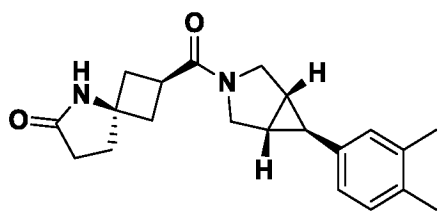
Пример 88: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 86, с применением 3,4-диметилбензальдегида вместо 4-этилбензальдегида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₄N₂O₃, 340,2; полученное значение m/z , 341,2

5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) $\square$ 7,03 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J = 7,8, 2,0$ Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,96 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,64 (т, $J = 2,4$ Гц, 2H), 3,55 (дд, $J = 12,2, 3,6$ Гц, 1H), 2,87 (тт, $J = 8,5, 7,2$ Гц, 1H), 2,70–2,58 (м, 2H), 2,52–2,42 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,86 (кв, $J = 3,1$ Гц, 2H), 1,58 (т, $J = 3,5$ Гц, 1H).

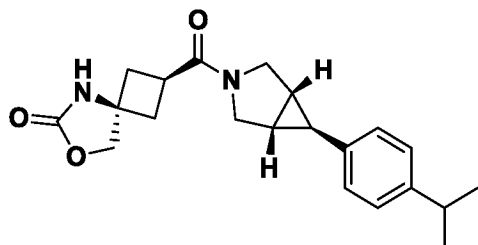
Пример 89: (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



10 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 86, с применением 3,4-диметилбензальдегида вместо 4-этилбензальдегида на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_2O_2$, 338,2; полученное значение m/z , 339,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) $\square$ 7,02 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J = 7,8, 2,0$ Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,95 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,67 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 3,62 (дд, $J = 10,2, 3,8$ Гц, 1H), 3,52 (дд, $J = 12,1, 4,1$ Гц, 1H), 2,89 (п, $J = 8,3$ Гц, 1H), 2,58–2,47 (м, 2H), 2,41–2,30 (м, 4H), 2,23–2,18 (м, 8H), 1,88–1,81 (м, 2H), 1,57 (т, $J = 3,5$ Гц, 1H).

20

Пример 90: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

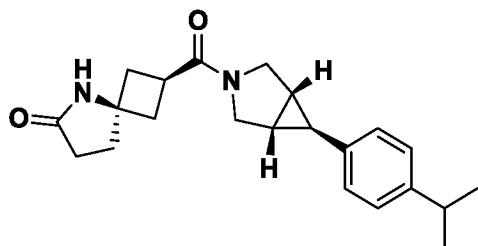


25 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 86, с применением 4-изопропилбензальдегида вместо 4-этилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_2O_3$, 354,2; полученное значение m/z , 355,2

$[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) $\square$ 7,16–7,11 (м, 2H), 6,98–6,93 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,96 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,68–3,61 (м, 2H), 3,56 (дд, $J = 12,2, 3,6$ Гц, 1H), 2,92–2,80 (м, 2H), 2,70–2,60 (м, 2H), 2,53–2,43 (м, 2H), 1,92–1,84 (м, 2H), 1,61 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 1,22 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H).

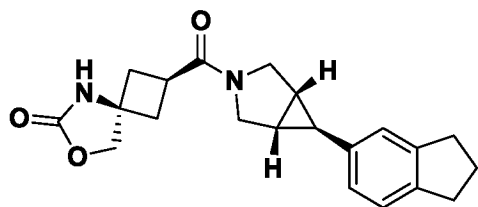
5

Пример 91: (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 86, с применением 4-изопропилбензальдегида вместо 4-этилбензальдегида на стадии А и с применением (2*r*,4*s*)-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) вместо (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3) на стадии D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_2O_2$, 352,2; полученное значение m/z , 353,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) $\square$ 7,16–7,11 (м, 2H), 6,97–6,93 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 3,96 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3,70–3,59 (м, 2H), 3,53 (дд, $J = 12,2, 4,0$ Гц, 1H), 2,94–2,81 (м, 2H), 2,58–2,47 (м, 2H), 2,44–2,31 (м, 4H), 2,25–2,17 (м, 2H), 1,90–1,81 (м, 2H), 1,60 (т, $J = 3,5$ Гц, 1H), 1,22 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H).

Пример 92: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(2,3-Дигидро-1*H*-инден-5-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

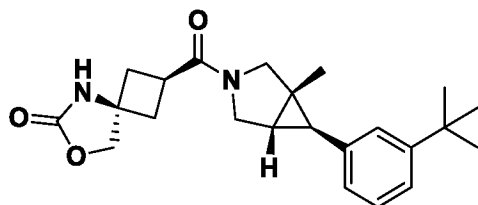


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 86, с применением 2,3-дигидро-1*H*-инден-5-карбальдегида вместо 4-этилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_2O_3$, 352,2; полученное значение m/z , 353,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) $\square$ 7,12 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H),

6,89 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,96 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,65 (т, $J = 2,1$ Гц, 2H), 3,55 (дд, $J = 12,2, 3,5$ Гц, 1H), 2,86 (тд, $J = 7,4, 3,7$ Гц, 5H), 2,71–2,59 (м, 2H), 2,53–2,41 (м, 2H), 2,05 (п, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,90–1,83 (м, 2H), 1,61 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H).

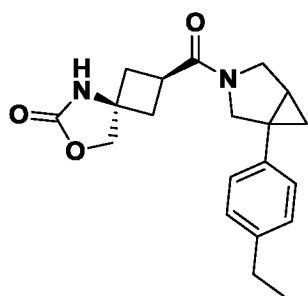
5

Пример 93: (rac)-(2*s*,4*s*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 86, с применением 3-*трет*-бутилбензальдегида вместо 4-этилбензальдегида на стадии А и с применением 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (промежуточное соединение 9) вместо 1-бензил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_2O_3$, 382,2; полученное значение m/z , 383,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25–7,20 (м, 2H), 7,13 (дт, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 6,92–6,88 (м, 1H), 5,91 (ушир, с, 1H), 4,35 (д, $J = 9,4$ Гц, 2H), 4,00 (дд, $J = 40,6, 11,9$ Гц, 1H), 3,74–3,59 (м, 2H), 3,40 (дд, $J = 60,1, 9,9$ Гц, 1H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,69–2,56 (м, 2H), 2,56–2,45 (м, 2H), 1,86–1,79 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,06 (с, 3H).

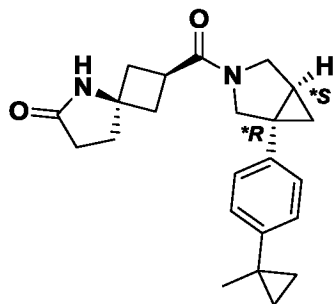
Пример 94: (rac)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 5, с применением 1-бром-4-этилбензола вместо 1-бром-4-(*трет*-бутил)бензола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_2O_3$, 340,2; полученное значение m/z , 341,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21–7,06 (м, 4H), 6,16 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 4,3$ Гц, 2H), 4,23–3,94 (м, 1H), 3,85–3,55 (м, 3H), 2,93–2,81 (м, 1H), 2,70–2,59 (м, 4H),

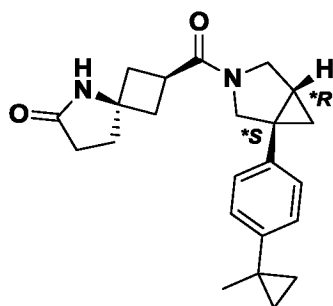
2,54–2,39 (м, 2H), 1,94–1,82 (м, 1H), 1,22 (тд, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 3H), 1,18–1,10 (м, 1H), 0,79–0,69 (м, 1H).

Пример 95: (2*r*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 26 (неподвижная фаза: Whelk-O1 (S,S), 5 мкм 250 × 21,2 мм, подвижная фаза: 0,3% изопропиламин, 60% CO₂, 40% АЦН/*n*PrOH (объем/объем 50/50)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₈N₂O₂, 364,2; полученное значение m/z , 365,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,23–7,16 (м, 2H), 7,15–7,05 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 4,23–3,91 (м, 1H), 3,85–3,51 (м, 3H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,57–2,45 (м, 2H), 2,44–2,28 (м, 4H), 2,26–2,15 (м, 2H), 1,91–1,80 (м, 1H), 1,39 (д, $J = 1,9$ Гц, 3H), 1,12 (дт, $J = 9,0, 5,0$ Гц, 1H), 0,87–0,79 (м, 2H), 0,77–0,68 (м, 3H).

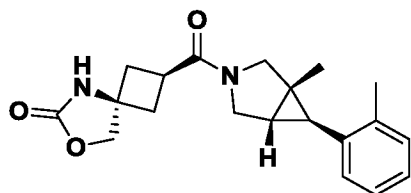
Пример 96: (2*r*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 26 (неподвижная фаза: Whelk-O1 (S,S), 5 мкм 250 × 21,2 мм, подвижная фаза: 0,3% изопропиламин, 60% CO₂, 40% АЦН/*n*PrOH (объем/объем 50/50)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₈N₂O₂, 364,2; полученное значение m/z , 365,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25–7,16

(м, 2H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,10 (с, 1H), 4,23–3,91 (м, 1H), 3,86–3,52 (м, 3H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,57–2,45 (м, 2H), 2,44–2,30 (м, 4H), 2,26–2,16 (м, 2H), 1,91–1,80 (м, 1H), 1,39 (д, $J = 1,8$ Гц, 3H), 1,12 (дт, $J = 9,1, 5,1$ Гц, 1H), 0,87–0,79 (м, 2H), 0,77–0,68 (м, 3H).

5 Пример 97: (rac)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(*орто*-толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Стадия А: 4-Метил-*N'*-(2-метилбензилиден)бензолсульфоногидразид. 4-

Метилбензолсульфоногидразид (3,1 г, 16,6 мМоль) добавляли к раствору 2-метилбензальдегида (2,0 г, 16,6 мМоль) в MeOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Осадок собирали фильтрацией и промывали охлажденным MeOH перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,7 г, 77% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{16}N_2O_2S$ 288,1; полученное значение m/z , 289,1 $[M+H]^+$.

Стадия В: (rac)-(1**R*,5**S*,6**R*)-3-Бензил-1-метил-6-(*орто*-толил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан. Бензилтриэтиламмония хлорид (237 мг, 1,04 мМоль) добавляли к смеси 4-метил-*N'*-(2-метилбензилиден)бензолсульфоногидразида (1,0 г, 3,47 мМоль) в водн. NaOH (15%, 8 мл) и толуоле (8 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Слой толуола отделяли, промывали нас. водн. NH_4Cl и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , и фильтровали с получением 1-(диазометил)-2-метилбензола в толуоле (8 мл, неочищенный). Такой раствор добавляли по каплям в течение 30 минут к -10 °С смеси 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (промежуточное соединение 9, 500 мг, 2,89 мМоль) и ZnI_2 (923 мг, 2,89 мМоль) в ДХМ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом КФХ (5–13% EtOAc в эфире) с получением указанного

в заголовке соединения (480 мг, 60% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{23}N$, 277,2; полученное значение m/z , 278,2 $[M+H]^+$.

Стадия С: (rac)-(1*R,5*S,6*R)-1-Метил-6-(ortho-толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан.

(1*R,5*S,6*R)-3-Бензил-1-метил-6-(ortho-толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (430 мг, 1,55 мМоль) и сухой Pd/C (100 мг, 10 масс.%) поглощали в MeOH (8 мл) и ТГФ (40 мл).

Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 6 часов. Суспензию фильтровали через слой Celite® и слой промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (370 мг,

неочищенный), который переносили далее без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{17}N$, 187,1; полученное значение m/z , 188,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: (rac)-(2s,4*S)-2-((1*R,5*S,6*R)-1-Метил-6-(ortho-толил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. T_3P^R (1,2 мл, 50% в этилацетате, 2,0 мМоль) добавляли к раствору (1*R,5*S,6*R)-1-метил-6-(ortho-

толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (360 мг, 1,9 мМоль), (2s,4s)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3, 200 мг,

1,2 мМоль) и ДИПЭА (1,2 мл, 6,8 мМоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь

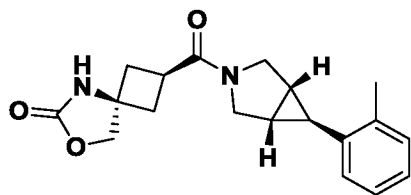
перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением H_2O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным

Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом ОФ-ВЭЖХ (40-70% (объем/объем) CH_3CN в H_2O с 0,05% NH_3 + 10 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (148 мг, 36% выход). МС (ИЭР): масса,

рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_2O_3$, 340,2; полученное значение m/z , 341,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР

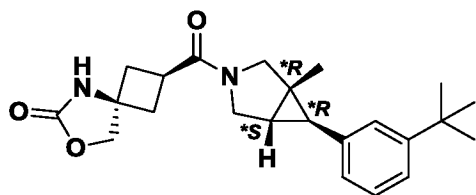
(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22–7,10 (м, 3H), 7,07–6,98 (м, 1H), 6,16–6,04 (м, 1H), 4,38 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,08–3,93 (м, 1H), 3,79–3,62 (м, 2H), 3,51–3,38 (м, 1H), 2,96–2,84 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,56–2,45 (м, 2H), 2,32–2,26 (м, 3H), 1,92–1,86 (м, 1H), 1,74–1,70 (м, 1H), 0,95 (с, 3H).

Пример 98: (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(ortho-Толлил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



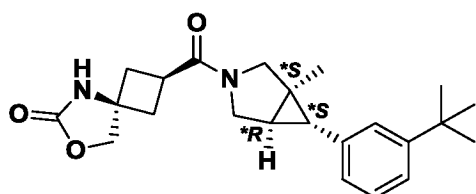
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 1-бензил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола вместо 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (промежуточное соединение 9) на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₂₂N₂O₃, 326,2; полученное значение *m/z*, 327,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22–7,08 (м, 3H), 7,00–6,91 (м, 1H), 6,53–6,28 (м, 1H), 4,47–4,33 (м, 2H), 4,01 (д, *J* = 12,16 Гц, 1H), 3,73–3,66 (м, 2H), 3,60 (дд, *J* = 4,53, 12,16 Гц, 1H), 2,98–2,84 (м, 1H), 2,75–2,60 (м, 2H), 2,56–2,46 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,98–1,92 (м, 1H), 1,91–1,86 (м, 1H), 1,65 (т, *J* = 3,81 Гц, 1H).

Пример 99: (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



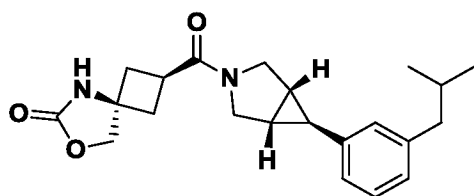
Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 93 (неподвижная фаза: OD-H, 2 × 25 см, подвижная фаза: 0,1% ТЭА, 60% CO₂, 40% гептан/иPrOH (объем/объем 50/50)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₃₀N₂O₃, 382,2; полученное значение *m/z*, 383,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25–7,20 (м, 2H), 7,16–7,10 (м, 1H), 6,93–6,87 (м, 1H), 5,97–5,91 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,00 (дд, *J* = 40,6, 12,0 Гц, 1H), 3,73–3,59 (м, 2H), 3,40 (дд, *J* = 61,4, 11,0 Гц, 1H), 2,95–2,84 (м, 1H), 2,68–2,57 (м, 2H), 2,55–2,45 (м, 2H), 1,85–1,79 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,05 (с, 3H).

Пример 100: (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*,6**S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



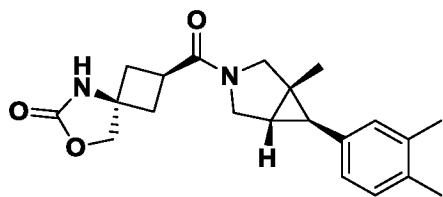
Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 93 (неподвижная фаза: OD-H, 2 × 25 см, подвижная фаза: 0,1% ТЭА, 60% CO₂, 40% гептан/иPrOH (объем/объем 50/50)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₃₀N₂O₃, 382,2; полученное значение *m/z*, 383,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25–7,20 (м, 2H), 7,16–7,10 (м, 1H), 6,93–6,87 (м, 1H), 5,97–5,91 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,00 (дд, *J* = 40,6, 12,0 Гц, 1H), 3,73–3,59 (м, 2H), 3,40 (дд, *J* = 61,4, 11,0 Гц, 1H), 2,95–2,84 (м, 1H), 2,68–2,57 (м, 2H), 2,55–2,45 (м, 2H), 1,85–1,79 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,05 (с, 3H).

10 Пример 101: (2*S*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Изобутилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 3-изобутилбензальдегида (промежуточное соединение 10) вместо 2-метилбензальдегида на стадии А и 1-бензил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола вместо 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (промежуточное соединение 9) на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₈N₂O₃, 368,2; полученное значение *m/z*, 369,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22–7,14 (м, 1H), 6,97 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,87–6,79 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,99 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,71–3,63 (м, 2H), 3,57 (дд, *J* = 3,5, 12,3 Гц, 1H), 2,94–2,82 (м, 1H), 2,74–2,61 (м, 2H), 2,55–2,40 (м, 4H), 1,94–1,82 (м, 3H), 1,64–1,60 (м, 1H), 0,90 (д, *J* = 6,5 Гц, 6H).

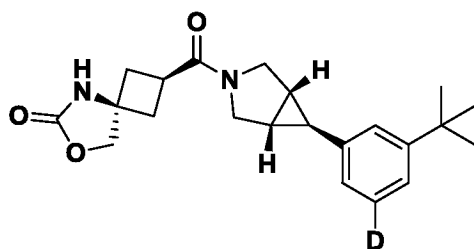
25 Пример 102: (rac)-((2*S*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(3,4-Диметилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 3,4-диметилбензальдегида вместо 2-метилбензальдегида на стадии

А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_2O_3$, 354,2; полученное значение m/z , 355,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,06 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,86–6,81 (м, 1H), 5,98 (ушир, с, 1H), 4,36 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 4,03–3,92 (м, 1H), 3,74–3,57 (м, 2H), 3,46–3,32 (м, 1H), 2,95–2,84 (м, 1H), 2,70–2,57 (м, 2H), 2,57–2,44 (м, 2H), 2,30–2,20 (м, 6H), 1,83–1,73 (м, 2H), 1,05 (с, 3H).

Пример 103: (2*s*,4*s*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил-5- D)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



10 Стадия А: (1*R*,5*S*,6*s*)-3-Бензил-6-(3-(*трет*-бутил)-5-йодфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 86, стадии А и В, с применением 3-*трет*-бутил-5-йодбензальдегида (промежуточное соединение 13) вместо 4-этилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}IN$, 431,1; полученное значение m/z , 432,1 $[M+H]^+$.

15 Стадия В: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(*трет*-Бутил)-5-йодфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. (1*R*,5*S*,6*s*)-3-Бензил-6-(3-(*трет*-бутил)-5-йодфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (23 г, 53,3 мМоль) и ТЭА (22 мл, 160 мМоль) поглощали в ДХМ (460 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до 5 °С. По каплям добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (23 г, 160 мМоль) и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли в MeOH (230 мл). Реакционную смесь перемешивали дополнительно 30 мин при нагреве с обратным холодильником. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом ОФ-ВЭЖХ с получением указанного

20 в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,6 г, 25% выход).

25 Стадия С: (2*s*,4*s*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)-5-йодфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 3, 2,54 г, 14,8 мМоль), ДМФА (100 мл), ДИПЭА (5,9 мл, 33,7 мМоль), НАТУ (5,38 г, 14,2 мМоль) и (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(*трет*-бутил)-5-йодфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан

30

(4,60 г, 13,5 мМоль) объединяли в атмосфере N_2 . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем гасили ледяной водой. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,8 г, 72% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}IN_2O_3$, 494,1; полученное значение m/z , 495,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,47 (т, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J = 1,7$ Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,76 (дд, $J = 18,9, 11,2$ Гц, 2H), 3,55 (дд, $J = 10,5, 4,1$ Гц, 1H), 3,51–3,32 (м, 1H), 2,88 (п, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,52–2,32 (м, 4H), 1,99 (дт, $J = 7,4, 3,7$ Гц, 1H), 1,91 (дт, $J = 7,4, 3,7$ Гц, 1H), 1,64 (т, $J = 3,5$ Гц, 1H), 1,24 (с, 9H).

10 Стадия D: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил-5-D)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

Способ А. (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)-5-йодфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он (150 мг, 0,303 мМоль) поглощали в CD_3OD (70 мл) и D-ТГФ (2 мл). Этот раствор пропускали через реактор H-Cube[®] один раз (10% Pd/C, 1 мл/мин, 1 бар) с применением D_2O с образованием D_2 . Восстановленный раствор концентрировали при пониженном давлении. Анализ неочищенного материала методом 1H ЯМР показывал приблизительно 93% включения дейтерия. Неочищенный продукт очищали методом КФХ (9/1 EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 67% выход).

20 Способ В (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)-5-йодфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он (20 мг, 0,0404 мМоль) поглощали в ТГФ (20 мл) и CD_3OD (10 мл), затем концентрировали при пониженном давлении при к. т. Это повторяли еще раз, прежде чем остаток поглощали в CD_3OD (20 мл). Туда добавляли Pd/C (30 мг, 10 масс.%), поглощенный в D_2O и CD_3OD (1:1, 10 мл), и перемешивали 5 мин перед фильтрацией жидкой части. Смесь перемешивали при к. т. в атмосфере D_2 в течение 6 ч. Реакционный раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении при к. т. Эту процедуру повторяли семь раз. Объединенный неочищенный продукт очищали

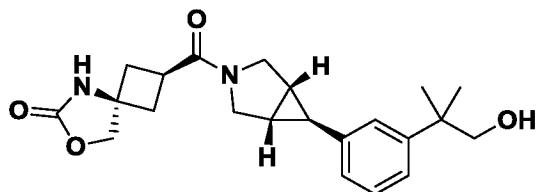
25 методом ОФ-ВЭЖХ (35–65% АЦН в воде с 0,05% модификатором ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (54 мг, 52% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}DN_2O_3$, 369,2; полученное значение m/z , 370,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 7,21–7,17 (м, 1H), 7,13 (т,

30

$J = 1,9$ Гц, 1H), 6,84–6,81 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,88 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3,79 (д, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,68 (дд, $J = 10,5, 4,3$ Гц, 1H), 3,51 (дд, $J = 12,0, 4,5$ Гц, 1H), 3,04–2,96 (м, 1H), 2,60–2,51 (м, 2H), 2,51–2,43 (м, 2H), 1,99–1,92 (м, 1H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,63 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 1,30 (с, 9H).

5

Пример 104: (2*S*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Стадия А: (1*R*,5*S*,6*S*)-3-Бензил-6-(3-бромфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. Указанное

10 в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, стадии А и В, с применением 3-бромбензальдегида вместо 2-метилбензальдегида на стадии А и 1-бензил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола вместо 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (промежуточное соединение 9) на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{18}BrN$, 327,1; полученное значение m/z , 328,1 $[M+H]^+$.

15 Стадия В: Метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)-2-метилпропаноат. (1*R*,5*S*,6*S*)-3-Бензил-6-(3-бромфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (1,8 г, 5,5 мМоль), ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилат (1,9 г, 11,0 мМоль) и ZnF_2 (0,17 г, 1,6 мМоль) растворяли в ДМФА (20 мл). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали $P(m-Bu)_3$ (3,7 г, 2,7 мМоль) и $Pd_2(dba)_3$ (1,0 г, 1,1 мМоль). Полученную смесь барботировали N_2 5 минут, а затем перемешивали при нагревании при 90 °С в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили H_2O и экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом КФХ (9–25% EtOAc в эфире) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 18% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}NO_2$, 349,2; полученное значение m/z , 350,2 $[M+H]^+$.

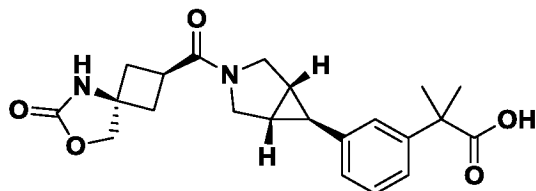
25 Стадия С: 2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-Бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол. $LiAlH_4$ (65 мг, 1,7 мМоль) добавляли к -50 °С раствору метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)-2-метилпропаноата

30

- (300 мг, 0,86 мМоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при -50 °С в течение 3 часов после чего медленно гасили H₂O (0,1 мл) и NaOH (15% в воде, 0,1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут перед добавлением дополнительного количества H₂O (0,3 мл). Смесь
- 5 перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем сушили над безводным MgSO₄. Суспензию фильтровали через слой Celite[®] и слой промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (280 мг, колич.), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₇NO, 321,2; полученное значение м/з, 322,2 [M+H]⁺.
- 10 Стадия D: 2-(3-((1R,5S,6s)-3-Азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол.
2-(3-((1R,5S,6s)-3-Бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (280 мг, 0,871 мМоль) и сухой Pd/C (150 мг, 10 масс.%) поглощали в смеси ТГФ:MeOH (5:1, 18 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
- 15 5 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм). Суспензию фильтровали через слой Celite[®] и слой промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного продукта (200 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.
- 20 Стадия E: (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. T₃P[®] (825 мг, 50% в этилацетате, 1,30 мМоль) добавляли к раствору 2-(3-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ола (200 мг, 0,865 мМоль), (2s,4s)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное
- 25 соединение 3, 163 мг, 0,952 мМоль) и Et₃N (0,36 мл, 2,59 мМоль) в ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов перед гашением H₂O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом ОФ-ВЭЖХ (22-52% (объем/объем) CH₃CN в H₂O с 0,05% гидроксидом аммония) с получением указанного в заголовке
- 30 соединения в виде белого твердого вещества (46,5 мг, 14% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₈N₂O₄, 384,2; полученное значение м/з, 385,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 7,22–7,07 (м, 3H), 6,85–6,75 (м, 1H), 4,62 (т, J =

5,4 Гц, 1H), 4,43–4,32 (м, 2H), 3,77–3,66 (м, 2H), 3,59–3,52 (м, 1H), 3,41–3,36 (м, 3H), 2,95–2,84 (м, 1H), 2,44–2,29 (м, 4H), 1,97–1,79 (м, 2H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,19 (с, 6H).

Пример 105: 2-Метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-((2*s*,4*S*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-
 5 карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)пропановая кислота.



Стадия А: Метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)-2-

метилпропаноат. Метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-

ил)фенил)-2-метилпропаноат (из примера 104, стадия В) (330 мг, 0,944 мМоль) и сухой
 10 Pd/C (100 мг, 10 масс.%) поглощали в смеси ТГФ:МеОН (10:1, 22 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали через слой Celite® и слой промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного

15 продукта (250 мг, колич.), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₂₁NO₂, 259,2; полученное значение *m/z*, 260,2 [M+H]⁺.

Стадия В: Метил-2-метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-((2*s*,4*S*)-6-оксо-7-окса-5-

азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)пропаноат. Т₃P®
 20 (920 мг, 50% в этилацетате, 1,45 мМоль) добавляли к раствору метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)-2-метилпропаноата (250 мг, 0,964 мМоль), (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3, 165 мг, 0,964 мМоль) и Et₃N (0,40 мл, 2,90 мМоль) в ДХМ (10 мл). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов перед гашением H₂O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным
 25 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (300 мг, 76% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₈N₂O₅, 412,2; полученное значение *m/z*, 413,2 [M+H]⁺.

Стадия С: 2-Метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-((2*s*,4*S*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-
 30 карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)пропановая кислота. LiОН•Н₂O

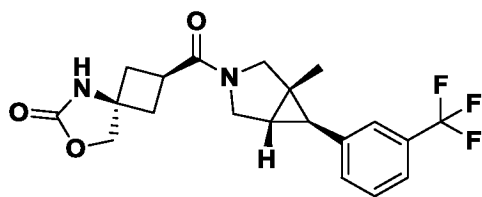
(131 мг, 3,12 мМоль) добавляли к раствору метил-2-метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-((2*S*,4*S*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)пропаноата (280 мг, 0,679 мМоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (5 мл).

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением H₂O и промывали этилацетатом. Водную фазу отделяли, доводили до pH 5-6 при помощи 1 М HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом ОФ-ВЭЖХ (16-56% (объем/объем) CH₃CN в H₂O с 0,225% HCOOH).

- 10 Дополнительной очисткой методом СФХ (DAICEL CHIRALPAK AS 250 мМ × 30 мМ, 10 мкм; изократическое элюирование: 30-70% EtOH (содержащий 0,1% 25% водн. NH₃) в сверхкритическом CO₂ (объем/объем)) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (26 мг, 20% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₆N₂O₅, 398,2; полученное значение *m/z*, 399,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,27 (ушир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,24–7,17 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,90–6,83 (м, 1H), 4,40–4,33 (м, 2H), 3,78–3,65 (м, 2H), 3,58–3,51 (м, 1H), 3,39–3,38 (м, 1H), 2,95–2,83 (м, 1H), 2,44–2,26 (м, 4H), 1,96–1,80 (м, 2H), 1,67–1,61 (м, 1H), 1,44 (с, 6H).
- 15

Пример 106: (*rac*)-(2*S*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

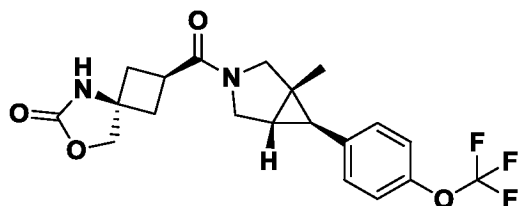
20



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 3-(трифторметил)бензальдегида вместо 2-метилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₃, 394,2; полученное значение *m/z*, 395,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51–7,46 (м, 1H), 7,45–7,40 (м, 1H), 7,39–7,35 (м, 1H), 7,34–7,28 (м, 1H), 6,36–6,27 (м, 1H), 4,37 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,07–3,97 (м, 1H), 3,77–3,61 (м, 2H), 3,50–3,34 (м, 1H), 2,94–2,83 (м, 1H), 2,72–2,61 (м, 2H), 2,55–2,44 (м, 2H), 1,93–1,86 (м, 2H), 1,07–1,03 (м, 3H).

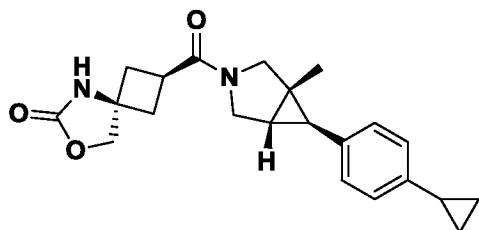
25

Пример 107: (rac)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



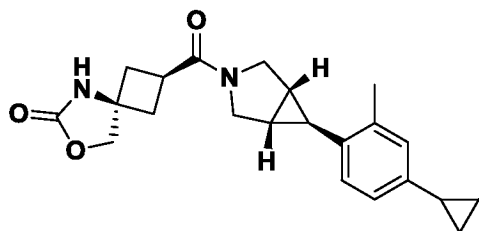
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 4-(трифторметокси)бензальдегида вместо 2-метилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₄, 410,1; полученное значение *m/z*, 411,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,19–7,11 (м, 4H), 6,39–6,23 (м, 1H), 4,37 (д, *J* = 5,84 Гц, 2H), 4,07–3,94 (м, 1H), 3,76–3,60 (м, 2H), 3,50–3,31 (м, 1H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,72–2,61 (м, 2H), 2,55–2,43 (м, 2H), 1,87–1,78 (м, 2H), 1,05 (с, 3H).

Пример 108: (rac)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(4-Циклопропилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 4-циклопропилбензальдегида вместо 2-метилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₆N₂O₃, 366,2; полученное значение *m/z*, 367,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,09–6,91 (м, 4H), 6,56–6,31 (м, 1H), 4,37 (д, *J* = 6,02 Гц, 2H), 4,04–3,89 (м, 1H), 3,76–3,57 (м, 2H), 3,48–3,29 (м, 1H), 2,95–2,79 (м, 1H), 2,75–2,61 (м, 2H), 2,56–2,29 (м, 2H), 1,89–1,84 (м, 1H), 1,82–1,76 (м, 2H), 1,03 (с, 3H), 0,98–0,89 (м, 2H), 0,72–0,61 (м, 2H).

Пример 109: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Стадия А: *трет*-Бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4-циклопропил-2-метилфенил)-2,4-диоксо-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение получали

способом, аналогичному способу примера 78, стадии А и В, с применением 4-

- 5 циклопропил-2-метилбензальдегида (промежуточное соединение 12) вместо 3-*трет*-
бутилбензальдегида на стадии А и *трет*-бутил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-
карбоксилата вместо *N*-бензилмалеимида на стадии В. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,21
(д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 2,87 (т, *J* = 3,1 Гц, 1Н), 2,72 (д, *J* = 3,2 Гц,
2Н), 2,40 (с, 3Н), 1,90–1,82 (м, 1Н), 1,57 (с, 9Н), 0,96–0,90 (м, 2Н), 0,68–0,61 (м, 2Н).

- 10 Стадия В: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-
дион. *трет*-Бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4-циклопропил-2-метилфенил)-2,4-диоксо-3-
азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (560 мг, 1,64 мМоль) поглощали в ДХМ (7 мл) и
охлаждали до 0 °С. К нему добавляли ТФУ (1,5 мл, 19,7 мМоль) и смесь перемешивали
при к. т. в течение 1 ч перед концентрированием при пониженном давлении.

- 15 Неочищенный продукт очищали методом КФХ (0–65% EtOAc в гептане) с получением
указанного в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (209 мг, 53%
выход). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (ушир. с, 1Н), 6,91 (с, 1Н), 6,85 (с, 2Н), 2,90 (т,
J = 3,0 Гц, 1Н), 2,71 (д, *J* = 1,5 Гц, 2Н), 2,40 (с, 3Н), 1,94–1,77 (м, 1Н), 0,99–0,88 (м, 2Н),
0,66 (д, *J* = 5,0 Гц, 2Н).

- 20 Стадия С: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан.
(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дион
(209 мг, 0,866 мМоль) поглощали в безводном ТГФ (5 мл). Добавляли NaBH₄ (72,1 мг,
1,91 мМоль) и перемешивали при к. т. в течение 15 мин. По каплям добавляли BF₃•OEt₂
(0,29 мл, 2,34 мМоль) и смесь нагревали при 50 °С в течение 16 ч. Добавляли
25 дополнительное количество NaBH₄ (32,7 мг, 0,866 мМоль) и смесь перемешивали при
к. т. в течение 15 мин. Затем добавляли BF₃•OEt₂ (0,11 мл, 0,866 мМоль) и смесь
перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по
каплям добавляли воду. в заключение добавляли MeOH (15 мл) и смесь перемешивали
при 100 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении

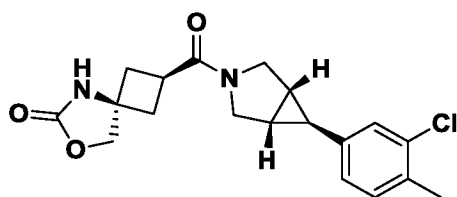
и очищали методом КФХ (0-80% ДХМ/МеОН (9:1) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (185 мг, колич.).

Стадия D: (2*s*,4*s*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. (1*R*,5*S*,6*s*)-6-

- 5 (4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (185 мг, 0,866 мМоль) и (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 3, 179 мг, 1,04 мМоль) поглощали в ДМФА (5 мл). К смеси добавляли T_3P° (0,67 мл, 50% в EtOAc, 1,13 мМоль) и ДИПЭА (0,45 мл, 2,60 мМоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли нас. водн. $NaHCO_3$ и смесь
- 10 экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом КФХ (0–30% ДХМ/МеОН (20:1) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (93 мг, 94% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 366,2; полученное значение m/z , 367,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,88 (с, 1H), 6,86–6,79 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,98 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,70–3,62 (м, 2H), 3,57 (дд, $J = 12,2, 4,5$ Гц, 1H), 2,92–2,84 (м, 1H), 2,71–2,58 (м, 2H), 2,53–2,44 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,92–1,87 (м, 1H), 1,86–1,78 (м, 2H), 1,58 (т, $J = 3,8$ Гц, 1H), 0,96–0,87 (м, 2H), 0,67–0,61 (м, 2H).
- 15

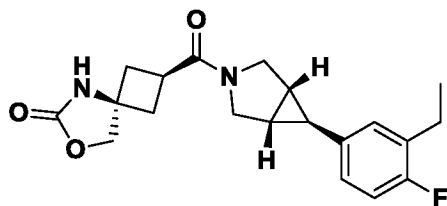
- 20 Пример 110: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 109, с применением 3-хлор-4-метилбензальдегида вместо 4-циклопропил-2-

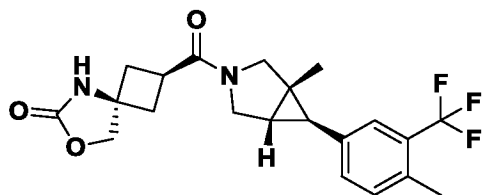
- 25 метилбензальдегида (промежуточное соединение 12) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$, 360,1; полученное значение m/z , 361,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,11 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,97 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,69–3,61 (м, 2H), 3,55 (дд, $J = 12,3, 3,5$ Гц, 1H), 2,93–2,82 (м, 1H), 2,69–2,58 (м, 2H), 2,55–2,43 (м, 2H), 2,32 (с, 3H),
- 30 1,92–1,83 (м, 2H), 1,59 (т, $J = 3,5$ Гц, 1H).

Пример 111: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Этил-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



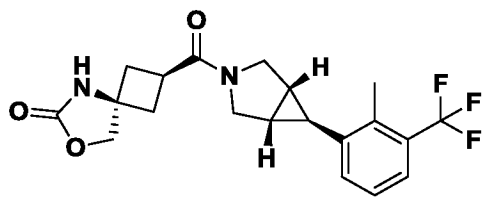
- 5 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 3-этил-4-фторбензальдегида (промежуточное соединение 11) вместо 2-метилбензальдегида на стадии А и 1-бензил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола вместо 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (промежуточное соединение 9) на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{23}FN_2O_3$, 358,2; полученное значение m/z , 359,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,95–6,84 (м, 2H), 6,82–6,76 (м, 1H), 6,08 (ушир. с, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,98 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,69–3,63 (м, 2H), 3,59–3,52 (м, 1H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,69–2,59 (м, 4H), 2,56–2,45 (м, 2H), 1,90–1,83 (м, 2H), 1,62–1,59 (м, 1H), 1,22 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

- 15 Пример 112: (*rac*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



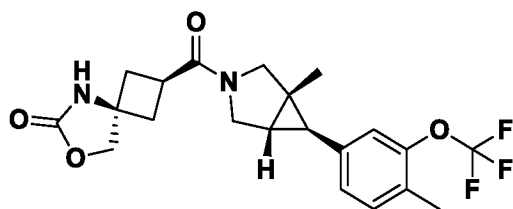
- 20 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 4-метил-3-(трифторметил)бензальдегида вместо 2-метилбензальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_3$, 408,2; полученное значение m/z , 409,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38–7,32 (м, 1H), 7,24–7,13 (м, 2H), 6,24–6,13 (м, 1H), 4,37 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,00 (дд, $J = 12,0, 20,0$ Гц, 1H), 3,76–3,59 (м, 2H), 3,49–3,33 (м, 1H), 2,94–2,83 (м, 1H), 2,72–2,59 (м, 2H), 2,56–2,41 (м, 5H), 1,90–1,79 (м, 2H), 1,09–0,99 (м, 3H).

Пример 113: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(2-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 97, с применением 2-метил-3-(трифторметил)бензальдегида вместо 2-метилбензальдегида на стадии А и 1-бензил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола вместо 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (промежуточное соединение 9) на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₃, 394,2; полученное значение *m/z*, 395,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54–7,49 (м, 1H), 7,25–7,19 (м, 2H), 6,06 (ушир. с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,07–4,02 (м, 1H), 3,76–3,68 (м, 2H), 3,65–3,59 (м, 1H), 2,96–2,87 (м, 1H), 2,70–2,60 (м, 2H), 2,56–2,47 (м, 5H), 1,99–1,88 (м, 2H), 1,71–1,67 (м, 1H).

Пример 114: (rac)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Стадия А: N¹-(4-Бром-3-(трифторметокси)бензилиден)-4-метилбензолсульфоногидразид. 4-Метилбензолсульфоногидразид (1,7 г, 9,29 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-3-(трифторметокси)бензальдегида (2,5 г, 9,29 ммоль) в MeOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, а затем охлаждали до -10 °С. Осадок собирали фильтрацией и промывали холодным MeOH перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,2 г, 78% выход), который переносили без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,75 (ушир. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86–7,81 (м, 1H), 7,79–7,72 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,57–7,50 (м, 1H), 7,43–7,36 (м, 2H), 2,36 (с, 3H).

Стадия В: (rac)-(1*R,5*S,6*R)-3-Бензил-6-(4-бром-3-(трифторметокси)фенил)-1-метил-

3-азабицикло[3.1.0]гексан. Бензилтриэтиламмония хлорид (156 мг, 0,685 мМоль)

добавляли к смеси N'-(4-бром-3-(трифторметокси)бензилиден)-4-

метилбензолсульфоногидрида (1,0 г, 2,30 мМоль) в водн. NaOH (15%, 8 мл) и толуоле

(8 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали при 80 °С в течение 1 часа перед

охлаждением до комнатной температуры. Слой толуола отделяли, промывали нас.

водн. NH₄Cl и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали с

получением 1-бром-4-(диазометил)-2-(трифторметокси)бензола (8 мл в толуоле,

неочищенного). Смесь добавляли по каплям в течение 30 минут к -10 °С смеси 1-

бензил-3-метил-2,5-дигидро-1H-пиррола (промежуточное соединение 9, 400 мг,

2,31 мМоль) и ZnI₂ (737 мг, 2,31 мМоль) в ДХМ (30 мл). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением водой и

экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта, который очищали методом КФХ (0–13% EtOAc в эфире)

с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (187 мг, 16%

выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₁₉BrF₃NO, 425,1; полученное значение м/з, 425,9 [M+H]⁺.

Стадия С: (rac)-(1*R,5*S,6*R)-3-Бензил-1-метил-6-(4-метил-3-

(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. (rac)-(1*R,5*S,6*R)-3-Бензил-6-(4-

бром-3-(трифторметокси)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан (167 мг,

0,392 мМоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (148 мг, 1,18 мМоль) и

Cs₂CO₃ (383 мг, 1,18 мМоль) поглощали в H₂O (2 мл) и 1,4-диоксане (8 мл). Смесь

барботировали N₂ в течение 5 минут, а затем обрабатывали Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (32 мг,

0,039 мМоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 5 минут, а затем

перемешивали при нагревании в условиях микроволнового излучения при 120 °С

в течение 1 часа перед охлаждением до комнатной температуры. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении и очищали методом КФХ (0–13% EtOAc

в эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла

(120 мг, 85% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₂F₃NO, 361,2;

полученное значение м/з, 362,1 [M+H]⁺.

Стадия D: (rac)-(1*R,5*S,6*R)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан. (rac)-(1*R,5*S,6*R)-3-Бензил-1-метил-6-(4-метил-3-

(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (100 мг, 0,277 мМоль) и сухой Pd/C (100 мг, 10 масс.%) поглощали в MeOH (2 мл) и ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 1 часа. Суспензию фильтровали через слой Celite® и слой промывали MeOH.

5 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (90 мг, колич.), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₄H₁₆F₃NO, 271,1; полученное значение *m/z*, 272,1 [M+H]⁺.

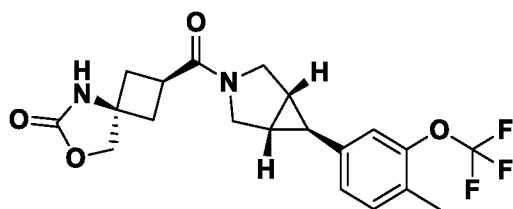
Стадия Е: (рац)-(2*s*,4*s*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(4-метил-3-

10 (трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. Т₃P® (0,30 мл, 50% в этилацетате, 0,50 мМоль) добавляли к раствору (*рац*)-(1**R*,5**S*,6**R*)-1-метил-6-(4-метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (90 мг, 0,33 мМоль), (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3, 56 мг,

15 0,33 мМоль) и ДИПЭА (0,29 мл, 1,6 мМоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением H₂O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом ОФ-ВЭЖХ (40-70% (объем/объем)

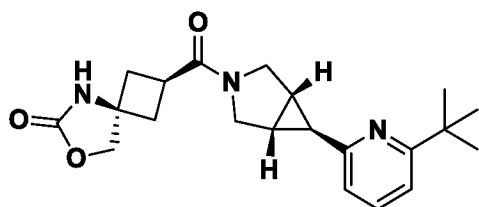
20 CH₃CN в H₂O с 0,05% NH₃ + 10 мМ NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного твердого вещества (23 мг, 16% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₃F₃N₂O₄, 424,2; полученное значение *m/z*, 425,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,99–6,92 (м, 2H), 6,00–5,91 (м, 1H), 4,36 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,06–3,94 (м, 1H), 3,75–3,57 (м, 2H), 3,48–3,32 (м, 1H), 2,94–2,83 (м, 1H), 2,69–2,57 (м, 2H), 2,56–2,45 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,83–1,79 (м, 2H), 1,05 (с, 3H).

Пример 115: (2*s*,4*s*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 114, с применением 1-бензил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола вместо 1-бензил-3-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррола (промежуточное соединение 9) на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_2O_4$, 410,1; полученное значение m/z , 411,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18–7,10 (м, 1H), 6,90–6,80 (м, 2H), 6,15 (ушир. с, 1H), 4,40–4,32 (м, 2H), 4,03–3,94 (м, 1H), 3,71–3,62 (м, 2H), 3,60–3,52 (м, 1H), 2,94–2,82 (м, 1H), 2,70–2,58 (м, 2H), 2,55–2,43 (м, 2H), 2,30–2,23 (м, 3H), 1,93–1,84 (м, 2H), 1,63–1,61 (м, 1H).

Пример 116: (2*s*,4*s*)-2-((1*R*,5*S*,6*R*)-6-(6-(*трет*-Бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Стадия А: *трет*-Бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат. ТМЭД (1,42 мл, 9,47 мМоль) добавляли к раствору $CrCl_2$ (1,16 г, 9,44 мМоль) в ТГФ (30 мл). Полученную голубую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли *трет*-бутил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат (200 мг, 1,18 мМоль) в ТГФ (10 мл), а затем раствор 2-(дихлорметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (500 мг, 2,37 мМоль) и LiI (633 мг, 4,73 мМоль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением водой и экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом КФХ (0–5% EtOAc в эфире) с получением продукта в виде бесцветного масла (300 мг, 82% выход). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,65–3,49 (м, 2H), 3,39–3,28 (м, 2H), 1,72–1,63 (м, 2H), 1,45–1,39 (м, 9H), 1,22 (с, 12H), 0,15–0,29 (м, 1H).

Стадия В: *трет*-Бутил(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(6-(*трет*-бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат. *трет*-Бутил(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (200 мг, 0,647 мМоль), 2-бром-6-(*трет*-бутил)пиридин (166 мг, 0,775 мМоль) и CS_2CO_3 (632 мг, 1,94 мМоль) поглощали в 2-метил-2-бутаноле (4 мл) и H_2O (1 мл). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали CataCXium A Pd G_3 (24 мг,

0,033 мМоль). Смесь барботировали N₂ еще 5 минут, а затем перемешивали при 90 °С в течение 1 часа в условиях микроволнового излучения перед охлаждением до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом КФХ (0–13% EtOAc в эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (300 мг, колич.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₂₈N₂O₂, 316,2; полученное значение м/з, 317,2 [M+H]⁺.

Стадия С: (1*R*,5*S*,6*r*)-6-(6-(*трет*-Бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан.

трет-Бутил(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(6-(*трет*-бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (300 мг, 0,948 мМоль) и ТФУ (3 мл, 17,7 мМоль) в ДХМ (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (350 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₄H₂₀N₂, 216,2; полученное значение м/з, 217,2 [M+H]⁺.

Стадия D: (2*s*,4*s*)-2-((1*R*,5*S*,6*R*)-6-(6-(*трет*-Бутил)пиридин-2-ил)-3-

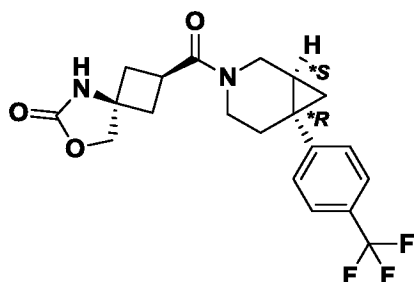
азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он. Т₃P[®] (0,83 мл, 50% в этилацетате, 1,40 мМоль) добавляли к раствору 6-(6-(*трет*-бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (350 мг, неочищенного, 1,62 мМоль), (2*s*,4*s*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3, 160 мг, 0,935 мМоль) и ДИПЭА (0,83 мл, 4,70 мМоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением H₂O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над

безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом ОФ-ВЭЖХ (38–68% (объем/объем) CH₃CN в H₂O с 0,05% NH₃ + 10 мМ NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (45 мг, 13% выход). МС

(ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₇N₃O₃, 369,2; полученное значение м/з, 370,1

[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,50–7,44 (м, 1H), 7,09 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,94 (ушир. с, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,97 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 3,71–3,63 (м, 2H), 3,58 (дд, *J* = 4,3, 12,3 Гц, 1H), 2,95–2,86 (м, 1H), 2,68–2,60 (м, 2H), 2,57–2,46 (м, 2H), 2,28–2,18 (м, 2H), 1,73 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 1,30 (с, 9H).

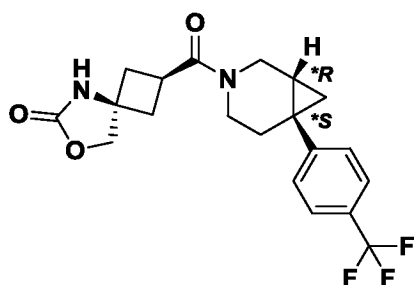
Пример 117: (2*s*,4*R*)-2-((1*S*,6*R*)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 5 Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 58 (неподвижная фаза: ОЖ-Н, 2 × 25 см, подвижная фаза: 15% EtOH, 85% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₃, 394,2; полученное значение *m/z*, 395,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59–7,51 (м, 2H), 7,37–7,29 (м, 2H), 6,03 (д, *J* = 19,4 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 10,1 Гц, 2H), 4,01–3,90 (м, 1H), 3,87–3,66 (м, 1H), 3,59–3,43 (м, 1H), 3,40–3,21 (м, 1H), 3,06–2,91 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,54–2,44 (м, 2H), 2,23–2,07 (м, 2H), 1,58–1,42 (м, 1H), 1,09 (дт, *J* = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 0,87 (кв, *J* = 5,3 Гц, 1H).
- 10

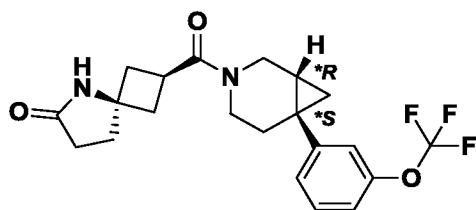
Пример 118: (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,6*S*)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.

15



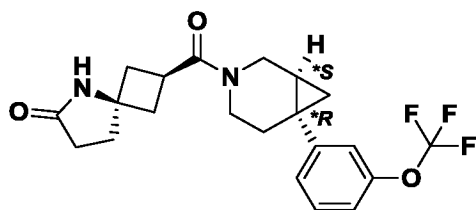
- Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 58 (неподвижная фаза: ОЖ-Н, 2 × 25 см, подвижная фаза: 15% EtOH, 85% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₂₁F₃N₂O₃, 394,2; полученное значение *m/z*, 395,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,36–7,30 (м, 2H), 6,30 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 10,0 Гц, 2H), 4,00–3,91 (м, 1H), 3,87–3,66 (м, 1H), 3,58–3,42 (м, 1H), 3,41–3,23 (м, 1H), 3,06–2,91 (м, 1H), 2,73–2,63 (м, 2H), 2,52–2,41 (м, 2H), 2,22–2,07 (м, 2H), 1,58–1,41 (м, 1H), 1,12–1,04 (м, 1H), 0,86 (кв, *J* = 5,3 Гц, 1H).
- 20

Пример 119: (2*r*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 5 Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 52 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм 250 × 21,2 мм, подвижная фаза: 22% EtOH, 78% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₃F₃N₂O₃, 408,2; полученное значение *m/z*, 409,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34–7,28 (м, 1H), 7,20–7,11 (м, 1H), 7,10–7,02 (м, 2H), 5,95 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 3,94 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 3,85–3,65 (м, 1H), 3,58–3,21 (м, 2H), 3,00 (дт, *J* = 17,7, 8,4 Гц, 1H), 2,60–2,47 (м, 2H), 2,45–2,32 (м, 4H), 2,28–2,17 (м, 2H), 2,17–2,05 (м, 2H), 1,54–1,39 (м, 1H), 1,06 (дт, *J* = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 0,84 (кв, *J* = 5,3 Гц, 1H).
- 10

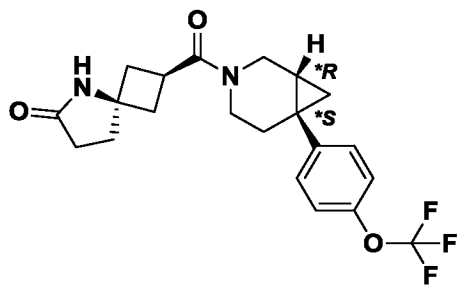
- 15 Пример 120: (2*r*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 20 Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 52 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм 250 × 21,2 мм, подвижная фаза: 22% EtOH, 78% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₃F₃N₂O₃, 408,2; полученное значение *m/z*, 409,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34–7,28 (м, 1H), 7,18–7,13 (м, 1H), 7,10–7,02 (м, 2H), 5,95 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 3,94 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 3,85–3,65 (м, 1H), 3,58–3,20 (м, 2H), 3,00 (дт, *J* = 17,8, 8,4 Гц, 1H), 2,60–2,47 (м, 2H), 2,44–2,32 (м, 4H), 2,26–2,17 (м, 2H), 2,17–2,04 (м, 2H), 1,53–1,38 (м, 1H), 1,06 (дт, *J* = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 0,83 (кв, *J* = 5,3 Гц, 1H).

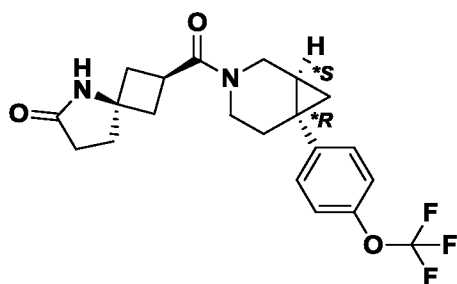
25

Пример 121: (2*r*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



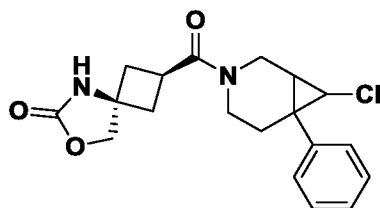
Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 55 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм 250 × 30 мМ, подвижная фаза: 50% MeOH, 50% CO₂). MS (ESI): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₃F₃N₂O₃, 408,2; полученное значение m/z, 409,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,26–7,21 (м, 2H), 7,16–7,10 (м, 2H), 6,17–6,05 (м, 1H), 4,00–3,86 (м, 1H), 3,86–3,65 (м, 1H), 3,58–3,39 (м, 1H), 3,40–3,19 (м, 1H), 3,00 (дт, *J* = 18,3, 8,5 Гц, 1H), 2,60–2,48 (м, 2H), 2,44–2,31 (м, 4H), 2,27–2,17 (м, 2H), 2,11 (тт, *J* = 7,6, 4,7 Гц, 2H), 1,50–1,36 (м, 1H), 1,07–0,99 (м, 1H), 0,81 (тд, *J* = 5,4, 3,2 Гц, 1H).

Пример 122: (2*r*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии примера 55 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм 250 × 30 мМ, подвижная фаза: 50% MeOH, 50% CO₂). MS (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₃F₃N₂O₃, 408,2; полученное значение m/z, 409,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,26–7,20 (м, 2H), 7,17–7,10 (м, 2H), 6,04 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,01–3,86 (м, 1H), 3,85–3,64 (м, 1H), 3,57–3,40 (м, 1H), 3,40–3,19 (м, 1H), 3,00 (дт, *J* = 18,3, 8,4 Гц, 1H), 2,61–2,47 (м, 2H), 2,44–2,30 (м, 4H), 2,27–2,19 (м, 2H), 2,11 (тт, *J* = 8,3, 5,4 Гц, 2H), 1,50–1,36 (м, 1H), 1,03 (дт, *J* = 9,2, 4,8 Гц, 1H), 0,81 (тд, *J* = 5,4, 3,2 Гц, 1H).

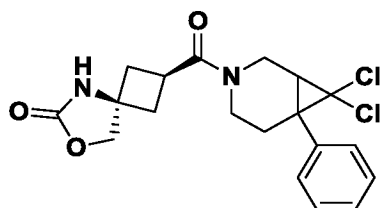
Пример 123: (rac)-(2s,4s)-2-(7-Хлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера

- 5 1, с применением 7-хлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептана вместо 1-(*para*-толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$, 360,1; полученное значение m/z , 361,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,41–7,32 (м, 2H), 7,32–7,21 (м, 3H), 5,92 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 20,2$ Гц, 2H), 4,17–3,77 (м, 2H), 3,75–3,12 (м, 2H), 3,10–2,86 (м, 2H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,58–2,41 (м, 2H), 2,23–2,06 (м, 2H), 1,93–1,81 (м, 1H).
- 10

Пример 124: (rac)-(2s,4s)-2-(7,7-Дихлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.



- 15 Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичному способу примера 1, с применением 7,7-дихлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептана вместо 1-(*para*-толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3$, 394,1; полученное значение m/z , 395,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43–7,33 (м, 2H), 7,34–7,28 (м, 1H), 7,26–7,21 (м, 2H), 5,95 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 25,5$ Гц, 2H), 4,27–3,39 (м, 3H), 3,15–3,03 (м, 1H), 2,95–2,50 (м, 4H), 2,50–2,31 (м, 2H), 2,25–2,08 (м, 2H).
- 20

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

- 25 Анализ, используемый для измерения активности MGL *in vitro*, основан на анализе, используемом для другой сериновой гидролазы (FAAH), описанной в Wilson et al., 2003 (A high-throughput-compatible assay for determining the activity of fatty acid amide hydrolase. Wilson SJ, Lovenberg TW, Barbier AJ. Anal Biochem. 2003 Jul 15;318(2):270-

5.). Анализ заключается в комбинировании эндогенно экспрессируемого MGL из клеток HeLa с тестируемыми соединениями, добавлении [глицерин-1,3-³H]-олеоилглицерина, инкубации в течение одного часа и последующем измерении количества расщепленного [1,3-³H]-глицерина, проходящего через фильтр с активированным углем. Количество расщепленного меченного тритием глицерина, проходящего через угольный фильтр, пропорционально активности фермента MGL в конкретной лунке/условиях испытания.

Стандартные условия данного анализа позволяют объединить 300 нМ [глицерин-1,3-³H]-олеоилглицерина с человеческим MGL из клеток HeLa и тестируемых соединений в течение одного часа, после чего реакционную смесь фильтруют через активированный уголь и измеряют тритий в потоке. Концентрация исследуемого соединения в режиме скрининга составляла 10 μ M, тогда как наибольшую концентрацию соединения в анализах IC₅₀ определяли эмпирически. MGL — это преобладающая гидролаза в клетках HeLa/клеточных гомогенатах.

Таблица 3.

№ прим.	Название соединения	MGL IC ₅₀ (нМ)
1	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	5,9
2	(2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	17
3	(2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	8,5
4	(рац)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	49
5	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(трет-бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,4
6	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	6,9
7	(2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	5,0
8	(2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	11
9	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,2

№ прим.	Название соединения	MGL IC ₅₀ (нМ)
10	(2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,3
11	(2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,3
12	(рац)-(2г,4s)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	14
13	(рац)-(2г,4s)-2-(1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	9,2
14	(2г,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	23
15	(2г,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	12
16	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	5,6
17	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	3,8
18	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	4,4
19	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	11
20	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(орто-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	6,5
21	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(мета-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	14
22	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	16
23	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	14
24	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	15
25	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-метил-3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	3,6
26	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,4

№ прим.	Название соединения	MGL IC ₅₀ (нМ)
27	(рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	9,5
28	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,7
29	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,5
30	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,9
31	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,1
32	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,35
33	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,5
34	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	3,1
35	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	6,5
36	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	3,2
37	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	10
38	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	21
39	(рац)-(2s,4s)-2-(6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	20
40	(2s,4S)-2-((1R,6S)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	136
41	(2s,4R)-2-((1S,6R)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	9,6
42	(рац)-(2s,4s)-2-(7,7-Дифтор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	203
43	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	8,2

№ прим.	Название соединения	MGL IC ₅₀ (нМ)
44	(2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,8
45	(2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	32
46	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	3,7
47	(2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	21
48	(2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,3
49	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,6
50	(2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	4,2
51	(2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,52
52	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	4,8
53	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(орто-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	51
54	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,5
55	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	10
56	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(пара-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	7,7
57	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,9
58	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,4
59	(рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	18
60	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,0072

№ прим.	Название соединения	MGL IC ₅₀ (нМ)
61	(рац)-(2г,4s)-2-(6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,25
62	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,019
63	(рац)-(2г,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,41
64	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,65
65	(рац)-(2г,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	4,0
66	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,69
67	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,075
68	(рац)-(2г,4s)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	5,6
69	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,034
70	(рац)-(2г,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,52
71	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,024
72	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,1
73	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,25
74	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,21
75	(рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,34
76	(рац)-(2г,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,6
77	(рац)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	241

№ прим.	Название соединения	MGL IC ₅₀ (нМ)
78	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,99
79	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	7,2
80	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	33
81	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	206
82	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,69
83	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,9
84	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	5,5
85	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	4,4
86	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	25
87	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	131
88	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	29
89	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	178
90	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	2,8
91	(2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	20
92	(2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(2,3-Дигидро-1H-инден-5-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	4,7
93	(рац)-(2s,4*S)-2-((1*R,5*S,6*R)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,76
94	(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	3,5

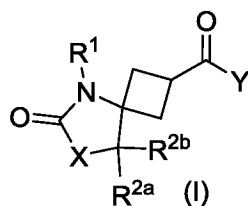
№ прим.	Название соединения	MGL IC ₅₀ (нМ)
95	(2 <i>r</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i>)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	7,5
96	(2 <i>r</i> ,4* <i>R</i>)-2-((1* <i>S</i> ,5* <i>R</i>)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	8,5
97	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-1-Метил-6-(<i>орто</i> -толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	180
98	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(<i>орто</i> -Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	150
99	(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(3-(<i>трет</i> -Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,64
100	(2 <i>s</i> ,4* <i>R</i>)-2-((1* <i>S</i> ,5* <i>R</i> ,6* <i>S</i>)-6-(3-(<i>трет</i> -Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	8,3
101	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-Изобутилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,5
102	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(3,4-Диметилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	23
103	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-(<i>трет</i> -Бутил)фенил-5- <i>D</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	0,93
104	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	19
105	2-Метил-2-(3-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-((2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)пропановая кислота;	300
106	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-1-Метил-6-(3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	28
107	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-1-Метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	73
108	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(4-Циклопропилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	38
109	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,6
110	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	17

№ прим.	Название соединения	MGL IC ₅₀ (нМ)
111	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(3-Этил-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	11
112	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	6,0
113	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(2-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	78
114	(рац)-(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,5* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	4,1
115	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	5,2
116	(2 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-(6-(<i>трет</i> -Бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	5,2
117	(2 <i>s</i> ,4* <i>R</i>)-2-((1* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	22
118	(2 <i>s</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,6* <i>S</i>)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	1,6
119	(2 <i>r</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,6* <i>S</i>)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	5,2
120	(2 <i>r</i> ,4* <i>R</i>)-2-((1* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	23
121	(2 <i>r</i> ,4* <i>S</i>)-2-((1* <i>R</i> ,6* <i>S</i>)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	42
122	(2 <i>r</i> ,4* <i>R</i>)-2-((1* <i>S</i> ,6* <i>R</i>)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;	12
123	(рац)-(2 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-2-(7-Хлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он; и	200
124	(рац)-(2 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-2-(7,7-Дихлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он.	32

Н/и – не исследовали.

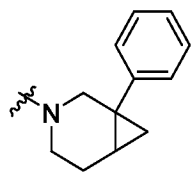
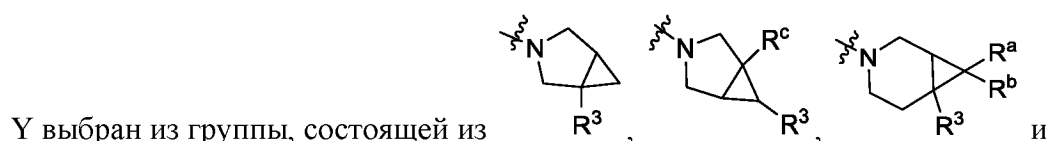
В настоящем изобретении также предложены следующие пронумерованные варианты осуществления:

1. Соединение формулы (I),



5 где

X представляет собой CH₂ или O;



R¹ представляет собой H;

10 R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋

15 6галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

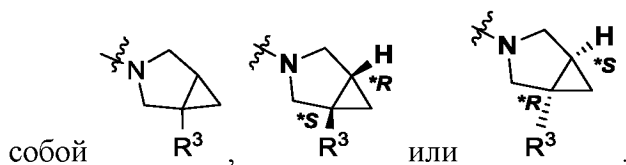
R^c представляет собой H или CH₃;

и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

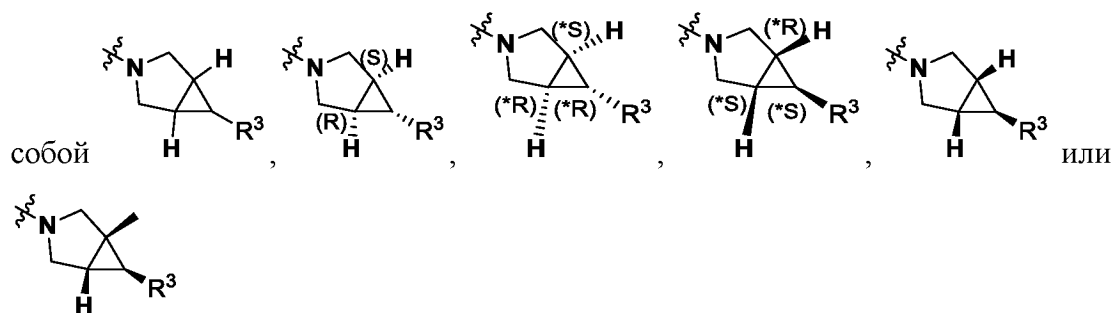
20 2. Соединение по варианту осуществления 1, где X представляет собой CH₂.

3. Соединение по варианту осуществления 1, где X представляет собой O.

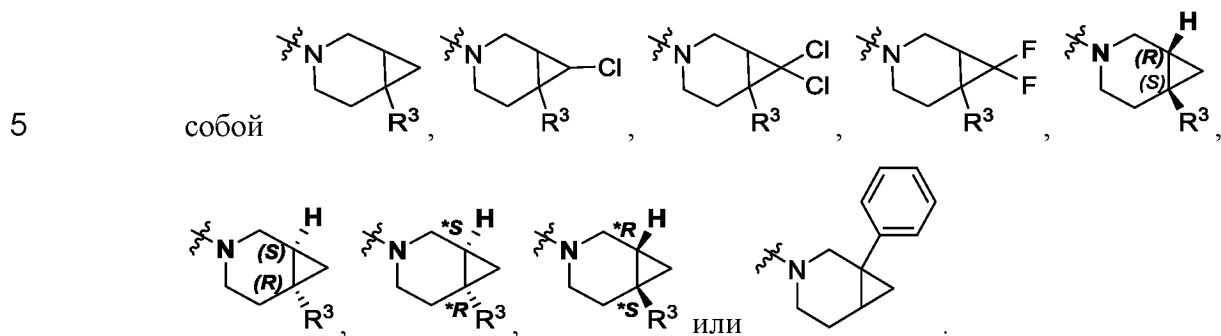
4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–3, где Y представляет



5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–3, где Y представляет



6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–3, где Y представляет

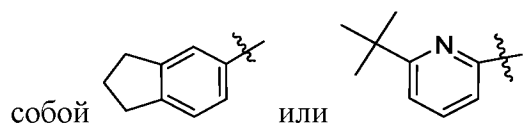


7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–3, где R^a и R^b представляют собой H.

8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–3, где R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и Cl.

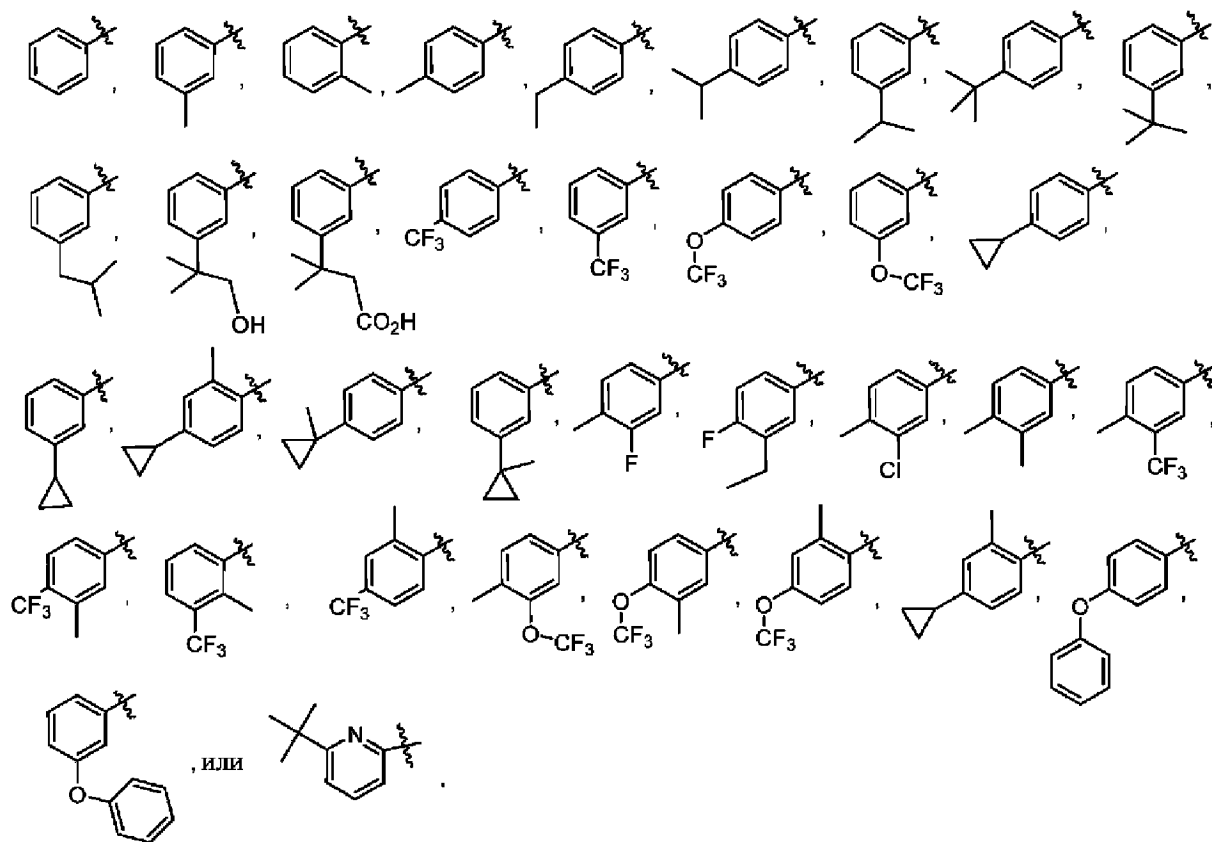
9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–3, где R^a и R^b представляют собой F.

10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–9, где R^3 представляет



11. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–9, где R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CF_3 , OCF_3 , циклопропила, циклопропила, замещенного CH_3 , и О-фенила.

12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–11, где R^3 представляет собой



13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–12, где R^3 представляет собой 3-трет-бутилфенил, 4-трет-бутилфенил, 4-метил-3-трифторметилфенил или 3,4-диметилфенил.

14. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(рац)-(2s,4s)-2-(1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(рац)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (2r,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2r,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(орто-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(мета-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-метил-3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (рац)-(2s,4s)-2-(6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,6S)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (2s,4R)-2-((1S,6R)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(7,7-Дифтор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(орто-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(пара-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(2,3-Дигидро-1*H*-инден-5-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (рац)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*r*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*r*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(*орто*-толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(*орто*-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*,6**S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Изобутилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(3,4-Диметилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил-5-*D*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 2-Метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-((2*s*,4*S*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)пропановой кислоты;
- (*рац*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (*рац*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (*рац*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(4-Циклопропилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Этил-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (*рац*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(2-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (*рац*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(4-метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*R*)-6-(6-(*трет*-Бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (2*r*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*r*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (2*r*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*r*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2*s*,4*s*)-2-(7-Хлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она; и
- 10 (рац)-(2*s*,4*s*)-2-(7,7-Дихлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она
- и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.
- 15 15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:
- (рац)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она; и
- (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 и фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.
16. Соединение по варианту осуществления 14, где соединение представляет собой (рац)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.
- 30 17. Соединение по варианту осуществления 14, где соединение представляет собой (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-

карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

18. Соединение по варианту осуществления 14, где соединение представляет собой (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

19. Соединение по варианту осуществления 14, где соединение представляет собой (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

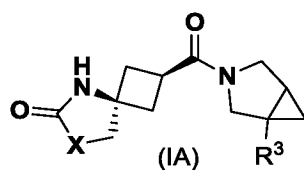
20. Соединение по варианту осуществления 14, где соединение представляет собой (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

21. Соединение по варианту осуществления 14, где соединение представляет собой (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

22. Соединение по варианту осуществления 14, где соединение представляет собой (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

23. Соединение по варианту осуществления 14, где соединение представляет собой (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

24. Соединение по варианту осуществления 1 и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры, имеющее структуру формулы (IA):

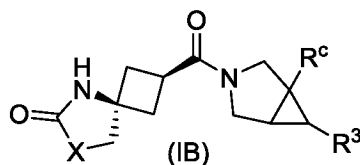


где

X представляет собой CH₂ или O; и

R^3 выбран из группы, состоящей из: фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, О-фенила и C_{3-6} циклоалкила, замещенного CH_3 .

- 5 25. Соединение по варианту осуществления 1 и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры, имеющее структуру формулы (IB):



где

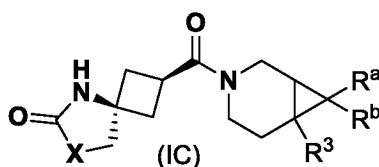
- 10 X представляет собой CH_2 или O;

R^3 выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1*H*-индена; пиридила, замещенного C_{1-6} алкилом; фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкила, замещенного OH, C_{1-6} алкила, замещенного CO_2H , C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила и циклопропила; и

15

R^c представляет собой H или CH_3 .

26. Соединение по варианту осуществления 1 и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры, имеющее структуру формулы (IC):



20

где

X представляет собой CH_2 или O;

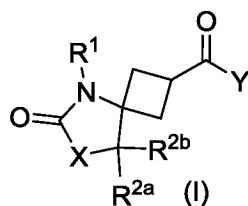
R^3 выбран из группы, состоящей из: фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, замещенного CH_3 ; и

25

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H, Cl и F.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая:

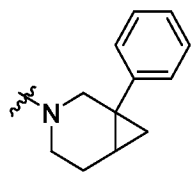
(А) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I):



5 где

X представляет собой CH₂ или O;

Y выбран из группы, состоящей из:



R¹ представляет собой H;

10 R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋

15 6галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

R^c представляет собой H или CH₃;

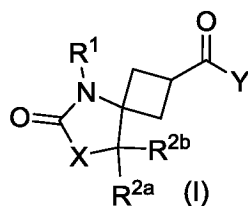
и фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры соединений формулы (I); и

20 (В) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления 1–26 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

25 29. Способ лечения субъекта, страдающего или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, вызванное активностью

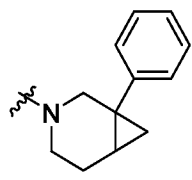
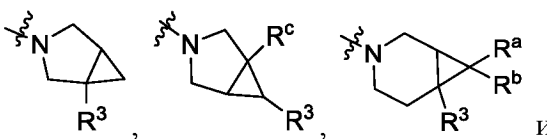
рецептора MGL, включающий введение требующему такого лечения субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I):



5 где

X представляет собой CH₂ или O;

Y выбран из группы, состоящей из:



R¹ представляет собой H;

10 R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋

15 ₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

R^c представляет собой H или CH₃;

и фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры соединений формулы (I).

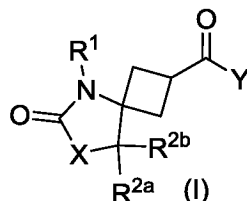
20 30. Способ по варианту осуществления 29, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из: болевых ощущений, психиатрических состояний, неврологических состояний, раковых заболеваний и заболеваний глаз.

25 31. Способ по варианту осуществления 30, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из

большого депрессивного расстройства, резистентной к лечению депрессии, тревожной депрессии и биполярного расстройства.

32. Способ по варианту осуществления 30, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние является воспалительной болью.

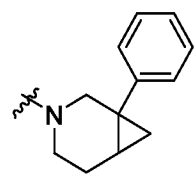
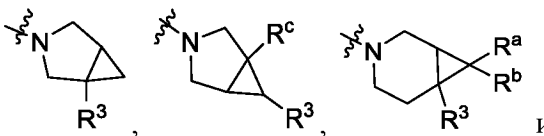
5 33. По меньшей мере одно соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемая соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер для применения в терапии, где формула (I):



где

10 X представляет собой CH₂ или O;

Y выбран из группы, состоящей из:



R¹ представляет собой H;

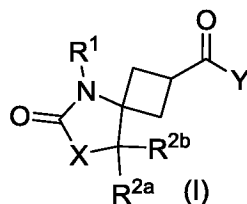
R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

15 R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

20 R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и R^c представляет собой H или CH₃.

34. По меньшей мере одно соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемая соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер для применения в способе лечения субъекта, страдающего или у которого диагностировано
25 заболевание, расстройство или состояние, вызванное активностью рецептора MGL, включающему введение требующему такого лечения субъекту

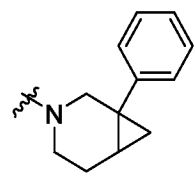
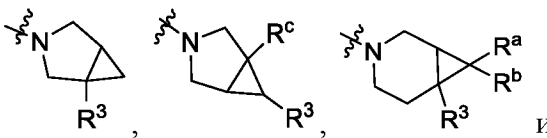
терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I):



где

- 5 X представляет собой CH₂ или O;

Y выбран из группы, состоящей из:



R¹ представляет собой H;

R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

- 10 R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

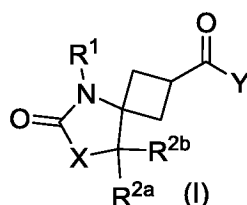
- 15 R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и R^c представляет собой H или CH₃.

35. По меньшей мере одно соединение формулы (I) для применения согласно варианту осуществления 34, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из:
- 20 болевых ощущений, психиатрических состояний, неврологических состояний, раковых заболеваний и заболеваний глаз.
36. По меньшей мере одно соединение формулы (I) для применения согласно варианту осуществления 35, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из
- 25 большого депрессивного расстройства, резистентной к лечению депрессии, тревожной депрессии и биполярного расстройства.

37. По меньшей мере одно соединение формулы (I) для применения согласно варианту осуществления 35, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние является воспалительной болью.

38. Применение по меньшей мере одного соединения формулы (I) и его

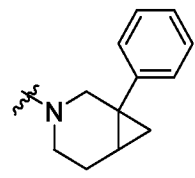
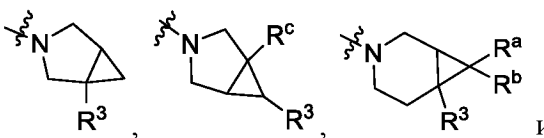
5 фармацевтически приемлемой соли, изотопа, N-оксида, сольвата или стереоизомера для изготовления лекарственного препарата для лечения субъекта, страдающего или у которого диагностировано заболевание, расстройство или состояние, вызванное активностью рецептора MGL, включающее введение требующему такого лечения субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I):



где

X представляет собой CH₂ или O;

Y выбран из группы, состоящей из:



R¹ представляет собой H;

R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

R^c представляет собой H или CH₃.

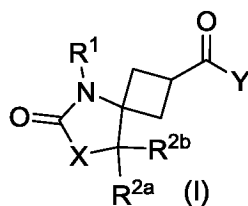
39. Применение по варианту осуществления 38, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы,

состоящей из: болевых ощущений, психиатрических состояний, неврологических состояний, раковых заболеваний и заболеваний глаз.

40. Применение по варианту осуществления 39, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, резистентной к лечению депрессии, тревожной депрессии и биполярного расстройства.
41. Применение по варианту осуществления 39, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание, расстройство или состояние является воспалительной болью.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

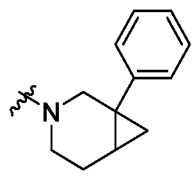
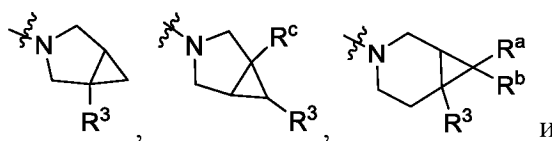
1. Соединение формулы (I),



5 где

X представляет собой CH₂ или O;

Y выбран из группы, состоящей из



R¹ представляет собой H;

10 R^{2ᵃ} и R^{2ᵇ} каждый независимо представляет собой H;

R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋

15 ₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, O-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃;

R^ᵃ и R^ᵇ каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

R^ᶜ представляет собой H или CH₃;

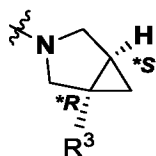
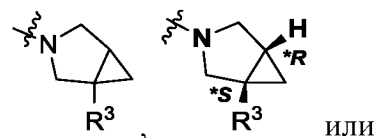
и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

20

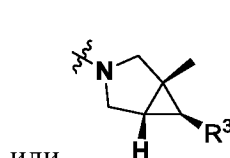
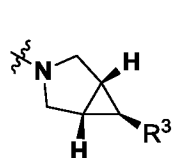
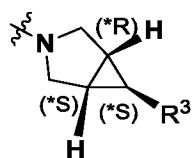
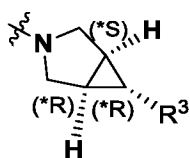
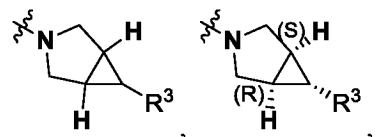
2. Соединение по п. 1, где X представляет собой CH₂.

3. Соединение по п. 1, где X представляет собой O.

4. Соединение по п. 1, где Y представляет собой

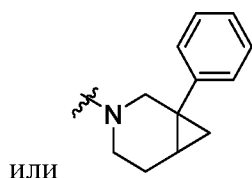
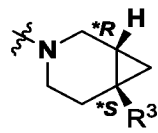
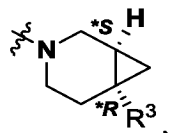
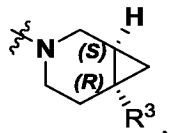
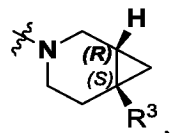
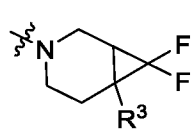
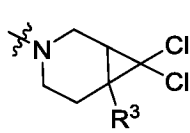
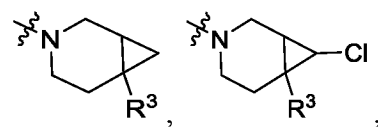


5. Соединение по п. 1, где Y представляет собой



5

6. Соединение по п. 1, где Y представляет собой



10

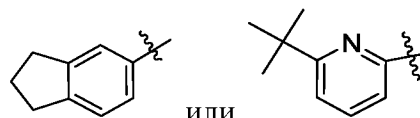
7. Соединение по п. 1, где R^a и R^b представляют собой H.

8. Соединение по п. 1, где R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и Cl.

15

9. Соединение по п. 1, где R^a и R^b представляют собой F.

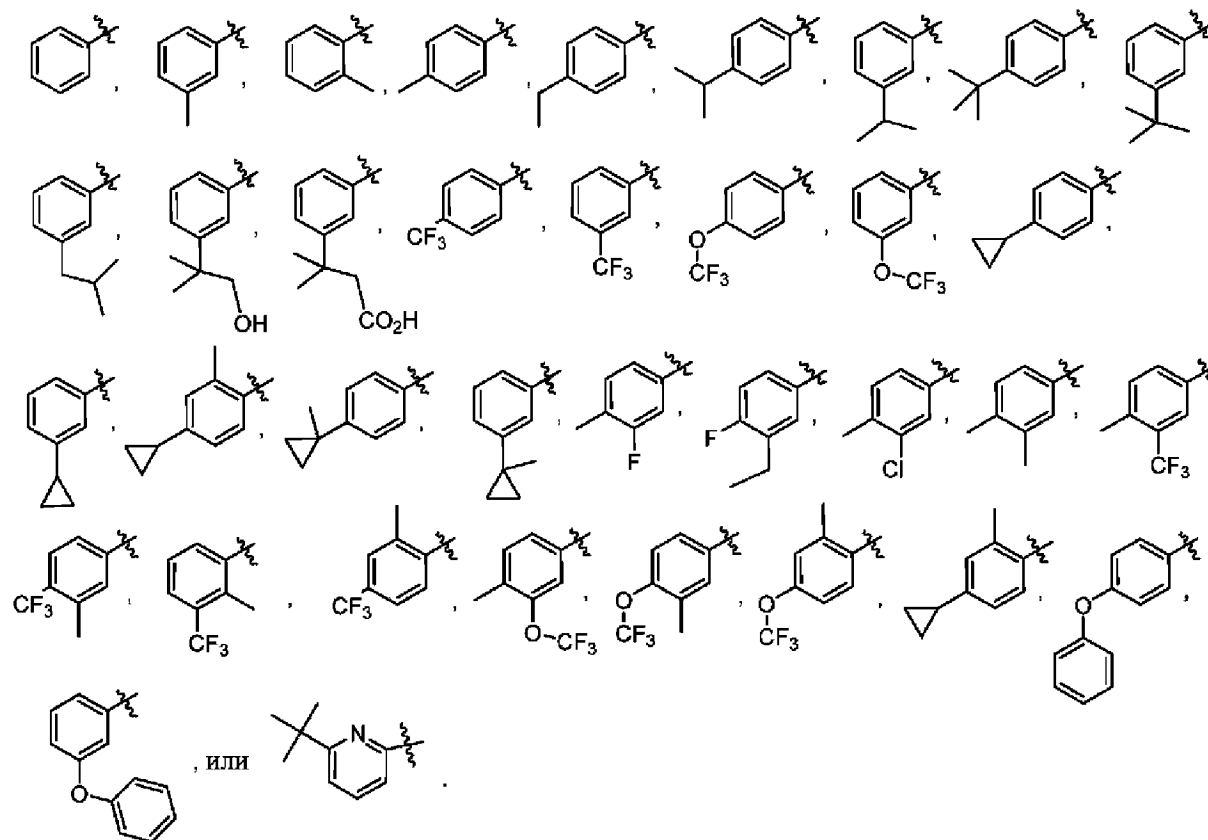
10. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой



или

11. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из:
 5 Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2CO_2H$, CF_3 , OCF_3 , циклопропила, циклопропила, замещенного CH_3 , и О-фенила.

12. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой



13. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой 3-трет-бутилфенил, 4-трет-бутилфенил, 4-метил-3-трифторметилфенил или 3,4-диметилфенил.

14. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(рац)-(2s,4s)-2-(1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;

- (2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
- (2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(пара-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он;
- 5 (рац)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (2r,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2r,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(орто-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(мета-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-метил-3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Феноксифенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Метил-4-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (рац)-(2s,4s)-2-(6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,6S)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (2s,4R)-2-((1S,6R)-6-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(7,7-Дифтор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(мета-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (2s,4*R)-2-((1*S,6*R)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4*S)-2-((1*R,6*S)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(орто-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(пара-Толил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (рац)-(2r,4s)-2-(6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (рац)-(2s,4s)-2-(6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (рац)-(2r,4s)-2-(6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4s)-2-(1-Фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-(трет-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-метил-3-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(3,4-Диметилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2r,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (2s,4S)-2-((1R,5S,6S)-6-(2,3-Дигидро-1H-инден-5-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (рац)-(2s,4*S)-2-((1*R,5*S,6*R)-6-(3-(трет-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (рац)-(2s,4s)-2-(1-(4-Этилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2r,4*S)-2-((1*R,5*S)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2r,4*R)-2-((1*S,5*R)-1-(4-(1-Метилциклопропил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (рац)-(2s,4*S)-2-((1*R,5*S,6*R)-1-метил-6-(орто-Толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(*орто*-толил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 5 (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*,6**S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Изобутилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (*rac*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(3,4-Диметилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 10 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил-5-*D*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 15 2-Метил-2-(3-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-((2*s*,4*S*)-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)фенил)пропановой кислоты;
- (*rac*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (*rac*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-Метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 20 (*rac*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-6-(4-Циклопропилфенил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Циклопропил-2-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 25 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Этил-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- (*rac*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-метил-6-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;
- 30 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(2-Метил-3-(трифторметил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(*rac*)-(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,5**S*,6**R*)-1-метил-6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(4-Метил-3-(трифторметокси)фенил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

5 (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*R*)-6-(6-(*трет*-Бутил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(4-(Трифторметил)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-

10 карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2*r*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2*r*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

15 (2*r*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2*r*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(7-Хлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она; и

20 (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(7,7-Дихлор-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она,

и их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

25

15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

30 (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

(2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-она; и

(2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-она;

5 и фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры.

16. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой (*rac*)-(2*s*,4*s*)-2-(1-(4-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,5**R*)-1-(3-Изопропилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

18. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой (2*s*,4**R*)-2-((1**S*,6**R*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

19. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой (2*s*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-(Трифторметокси)фенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

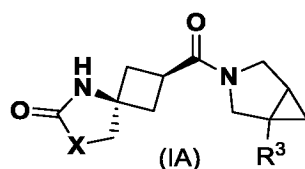
20. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

21. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой (2*s*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

22. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой (2*S*,4**S*)-2-((1**R*,6**S*)-6-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил)-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

5 23. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой (2*r*,4*S*)-2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(*трет*-Бутил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-5-азаспиро[3.4]октан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли.

10 24. Соединение по п. 1 и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры, имеющее структуру формулы (IA):

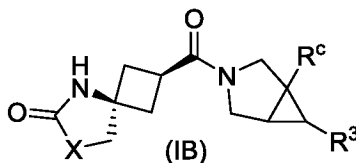


где

X представляет собой CH₂ или O; и

15 R³ выбран из группы, состоящей из: фенила, фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁-алкила, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, О-фенила и C₃₋₆циклоалкила, замещенного CH₃.

20 25. Соединение по п. 1 и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры, имеющее структуру формулы (IB):



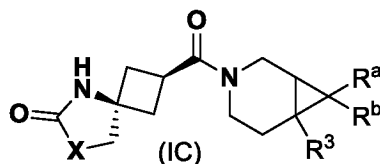
где

X представляет собой CH₂ или O;

25 R³ выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1*H*-индена; пиридила, замещенного C₁₋₆алкилом; фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкила, замещенного OH, C₁₋₆алкила, замещенного CO₂H, C₁₋₆галогеналкила, ОС₁₋₆галогеналкила и циклопропила; и

R^c представляет собой H или CH_3 .

26. Соединение по п. 1 и его фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры, имеющее структуру формулы (IC):



5

где

X представляет собой CH_2 или O;

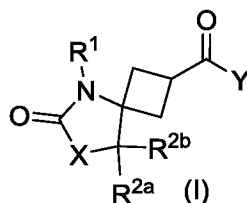
R^3 выбран из группы, состоящей из: фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6}

- 10 $_{6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, замещенного CH_3 ; и

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H, Cl и F.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая:

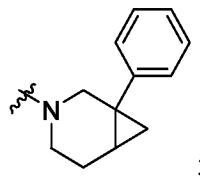
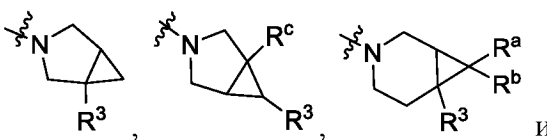
- 15 (C) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I):



где

X представляет собой CH_2 или O;

- 20 Y выбран из группы, состоящей из:



R^1 представляет собой H;

R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R^3 выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C_{1-6} алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного OH, C_{1-6} алкила, замещенного CO_2H , C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, О-фенила и C_{3-6} циклоалкила, замещенного CH_3 ;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

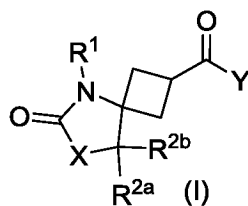
R^c представляет собой H или CH_3 ;

и фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры соединений формулы (I); и

(D) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

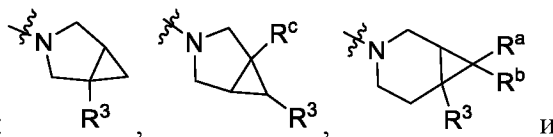
28. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п. 14 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

29. Способ лечения субъекта, страдающего или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, вызванное активностью рецептора MGL, включающий введение требующему такого лечения субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I):

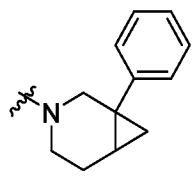


где

X представляет собой CH_2 или O;



Y выбран из группы, состоящей из:



R^1 представляет собой H;

R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой H;

R^3 выбран из группы, состоящей из: 2,3-дигидро-1H-индена; пиридила, замещенного C_{1-6} алкилом; фенила; и фенила, замещенного одним или двумя членами, каждый

независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила,

5 замещенного OH, C_{1-6} алкила, замещенного CO_2H , C_{1-6} галогеналкила, OC_{1-6}

галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, О-фенила и C_{3-6} циклоалкила, замещенного CH_3 ;

R^a и R^b каждый независимо выбран из группы, состоящей из: H и галогена; и

R^c представляет собой H или CH_3 ;

и фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры
10 соединений формулы (I).

30. Способ по п. 29, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание,

расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из: болевых

ощущений, психиатрических состояний, неврологических состояний, раковых

15 заболеваний и заболеваний глаз.

31. Способ по п. 30, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание,

расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из большого

депрессивного расстройства, резистентной к лечению депрессии, тревожной

20 депрессии и биполярного расстройства.

32. Способ по п. 30, в котором опосредованное рецептором MGL заболевание,

расстройство или состояние является воспалительной болью.